

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg

Differentialdiagnostische Bedeutung
der quantitativen
Serumimmunglobulin - Bestimmung
bei Lebererkrankungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Johann Kleinschmidt
aus Wiesbaden

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548818_0060

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg

Differentialdiagnostische Bedeutung
der quantitativen
Serumimmunglobulin - Bestimmung
bei Lebererkrankungen



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Johann Kleinschmidt
aus Wiesbaden

Referent : Prof. Dr. I. Schlicht

Korreferent: Prof. Dr. T. Diamantstein



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 3. 5. 1976

INHALTSVERZEICHNIS

=====

1. <u>EINLEITUNG</u>	
1.1 Fragestellung	5
1.2 Definition der Chronischen Hepatitis	7
1.3 Chronische Hepatopathie und Immunsystem	9
1.31 Zur Pathogenese	9
1.32 Zum Problem der Autoaggression	11
1.33 Zum Mechanismus der Hypergammaglobulinämie	12
2. <u>METHODIK UND UNTERSUCHUNGSGUT</u>	
2.1 Methode der quantitativen Immunglobulin-Bestimmung	15
2.2 Fehlermöglichkeiten der Methode	16
2.3 Fehlerbestimmung in der Literatur und eigene Kontrollmessungen	17
2.4 Untersuchungsgut	18
2.5 Statistik	19
3. <u>ERGEBNISSE</u>	
3.1 Normalkollektiv	21
3.2 Lebererkrankungen	22
3.21 Akute Hepatitis	22
3.22 Chronisch Persistierende Hepatitis	23
3.23 Chronisch Aggressive Hepatitis	23
3.24 Leberzirrhose	24
3.25 Fettleber I	25
3.26 Fettleber II	25
3.27 Alkohol und Immunglobuline	25
3.28 Hepatitis-Assoziiertes Antigen und Immun- globuline	26
3.29 Mesenchym und Immunglobuline	26
4. <u>DISKUSSION</u>	
4.1 Eigene Ergebnisse im Vergleich mit dem Schrifttum	28
4.2 Bedeutung der Immunglobuline bei Hepatopathien	34
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	36
6. <u>ANHANG</u>	
Tabellen	38
Abbildungen	49
Literaturverzeichnis	58

In Text, Abbildungen und Tabellen verwendete Abkürzungen:

AG	Antigen
AVH (AVH)	Akute Virushepatitis
AK	Antikörper
CAH	Chronisch aggressive Hepatitis
CPH	Chronisch persistierende Hepatitis
CH	Chronische Hepatitis
CI	Zirrhose
F I	Fettleber I
F II	Fettleber II
HBsAG	Hepatitis B-Assoziiertes Antigen (= Australia-Antigen)
IG (Ig)	Immunglobulin
IH	Infektiöse Hepatitis
PBC	Primäre Biliäre Zirrhose
KES	Retikuloendotheliales System
RID	Radiale Immundiffusion
SH	Serumhepatitis
WAR	WASSERMANN'sche Reaktion
MW	Mittelwert
s	Standard-Abweichung

1. Einleitung

=====

1.1 Fragestellung

Es ist lange bekannt, daß chronische Hepatitiden und Leberzirrhosen häufig mit Dysproteinämien einhergehen - insbesondere in Form einer breitbasigen Hypergammaglobulinämie. Bei der Serumpapier- bzw. Serummembranelektrophorese fällt eine Verminderung von Albumin und häufig auch Alpha-1- und Alpha-2-Globulin als Ausdruck der insuffizienten Syntheseleistung der Leber auf; außerdem eine breitbasige "polyklonale" oder "oligoklonale" Vermehrung der Gamma- (und evtl. Beta-) Globuline. Im Gegensatz zu vielen extrahepatischen chronischen Entzündungen findet sich eine Verschmelzung der Beta- und Gammazacke (Beta-gamma-bridging), so daß der Eindruck einer einheitlichen bzw. ineinanderfließenden Elektrophoresefraktion mit Vorherrschen der Gamma-Komponente entsteht (3-8).

Eingehende Untersuchungen mit dem Ziel einer Zuordnung intra- und extrahepatischer Krankheiten zu bestimmten Serum-eiweißbildern wurden geführt, nicht zuletzt im Hinblick auf Pathogenese und Prognose. Allgemein anerkannte Ergebnisse blieben jedoch aus (4,9,10,17).

Mittels der Immunelektrophorese gelang sodann eine weitergehende Differenzierung der Serumproteinfraktionen in die Immunglobuline G, A und M¹. Diese gehören vorwiegend zu den Gammaglobulinen, zum kleinen Teil auch zu den Alpha-2- und Betaglobulinen. So deutet die erwähnte Beta-Gamma-Fusion auf eine Vermehrung von Ig A hin (Ig A ist im wesentlichen Bestandteil der Beta-2-Fraktion), in geringem Maße auch von Ig M (5,10,11). Die breitbasig verstärkte Gammaglobulinfraktion ist durch einen Anstieg aller Immunglobuline mit Vorherrschen von Ig G bedingt.

SCHEURLIN (8) findet bei Chronisch Aggressiver Hepatitis demgegenüber häufig eine schmalbasige Gammaglobulin-Erhöhung, die das Bild einer monoklonalen Paraproteinämie nachahmt. Die von den meisten Autoren bei Zirrhose und chronischer Hepatitis beschriebene inhomogene polyklonale Gammopathie

¹ Zu den Immunglobulinen gehören außerdem noch Ig D und Ig E. Da beide zusammen jedoch nur ca 5 % der Ig-Gesamtkonzentration ausmachen, werden sie in dieser Arbeit vernachlässigt.

zeigt sich auch bei den sog. Kollagenosen, bei Neoplasien, leukämischen Lymphadenosen, Granulomatosen und einigen chronischen Infektionen. Quantitativ am ausgeprägtesten soll sie jedoch bei chronischen Lebererkrankungen sein.

Die Immunelektrophorese ist eine semiquantitative Methode. Ihre Bedeutung besteht in der Auffindung grober Abweichungen vom normalen Ig-Muster, wie Fehlen einzelner Ig-Fraktionen oder abnorm strukturierter "Immunglobuline" wie Paraproteine (13). Durch die Entwicklung der Einfachen Radialen Immundiffusion 1965 durch MANCINI et al. (14) war dagegen eine wenig aufwendige Methode zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der Immunglobuline mittels monospezifischer Antiseren im Rahmen der Möglichkeiten eines klinischen Routine-Labors gefunden.

Wie für viele, vorwiegend entzündliche Krankheiten mit veränderten Globulinkonzentrationen wurde in den letzten Jahren auch für Hepatopathien versucht, mittels quantitativer Ig-Bestimmung und dem Aufstellen spezifischer Ig-Konstellationen einen differentialdiagnostisch verwertbaren Parameter zu gewinnen. Dies wäre insbesondere bei der chronischen Hepatitis wertvoll, da deren beide Formen, die Chronisch Persistierende (CPH) und die Chronisch Aggressive Hepatitis (CAH) in Bezug auf klinische Wertigkeit, Verlauf, therapeutische Möglichkeiten und Prognose große Unterschiede aufweisen. Klinisches Bild, Laborbefunde und Anamnese sind jedoch häufig uncharakteristisch (15,16). Wenn auch heute kurzfristige histologische Kontrollen mittels Leberblindbiopsie möglich sind, wären Hinweise auf den Grad der entzündlichen Aktivität durch weniger belastende und häufiger durchführbare Untersuchungsmethoden doch von Nutzen.

Bestimmungen der Immunglobuline wurden auch bei anderen Leberkrankheiten vorgenommen, wie Fettleber, Zirrhose, Cholestase und Akuter Hepatitis. Viele Autoren (s.u.) glauben feststellen zu können, daß bestimmte Immunglobulin-Muster (Immunogramme) eine Differentialdiagnose dieser Hepatopathien ermöglichen und sogar Hinweise auf die Pathogenese geben. Möglicherweise eignen sich die Immunglobuline auch zum frühzeitigen Erkennen des Überganges einer akuten

in eine chronische Verlaufsform (z.B. Chronifizierung einer akuten Virushepatitis in eine CPH).

Aufgrund der nicht übereinstimmenden Resultate derartiger Studien und ihrer unterschiedlichen Wertung und Zuordnung soll in dieser Arbeit versucht werden, die Problematik anhand eigener Untersuchungen im Vergleich mit dem Schrifttum darzustellen. Es sollen folgende Fragen zur Bedeutung der Immunglobuline behandelt werden:

1. Welche quantitativen Ig-Werte zeigen die einzelnen Formen der Hepatopathie?
2. Lassen sich CPH, CAH, Akute Hepatitis (AH), Zirrhose (CI) und Fettleber mit genügender Sicherheit voneinander abgrenzen?
3. Geben die Immunglobuline einen Hinweis beim Übergang einer Akuten Hepatitis in eine chronische Verlaufsform? Ist evtl. schon eine Disposition zur Chronifizierung erkennbar?
4. Gibt es eine Beziehung zwischen Immunglobulinen und Hepatitis-assoziiertem Antigen (HBsAG)?
5. Führt eine alkohol-toxisch bedingte oder komplizierte Leberschädigung zu spezifischen Ig-Veränderungen?
6. Wie ist die Meßgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der RID-Methode?

1.2 Definition der Chronischen Hepatitis (27,51,52,54-56,58-60)

In den letzten Jahren hat sich in der Literatur eine Unzahl Begriffe und Unterteilungen der chronischen Hepatitis (CH) nach morphologischen und klinischen Kriterien entwickelt. Letztlich durchgesetzt haben sich die Bezeichnungen CAH und CPH, wenn diese auch jeweils bezüglich Pathogenese, Serologie und Klinik nicht unbedingt eine Einheit bilden.

Relativ unproblematisch ist die Definition der CAH. Hier genügt ein einmaliger histologischer Nachweis. Die häufig als Untergruppe von der CAH abgegrenzte "lupoide" Hepatitis stellt in Bezug auf Ursache, therapeutische Ansprechbarkeit und viele serologische Tests (mit Ausnahme des LE-Zelltests) keine Einheit dar (76). Schwieriger und nicht einheitlich

ist die Definition der CPH. Sie gilt heute als Verlaufsdiagnose. Die meisten Autoren gehen dabei aus von einem mindestens zweimaligen histologischen Nachweis über einen Mindestzeitraum - oder aber von der Persistenz klinischer und laborchemischer Parameter über eine derartige Zeitspanne im Anschluß an eine akute Hepatitis. THALER (77) fordert eine Mindest-Krankheitsdauer von einem Jahr, andere Autoren, wie BIANCHI (59) halten einen Zeitraum von 6 Monaten für ausreichend, POPPER (52) von nur 3 Monaten. WILDEHIRT (87) verlangt einen wenigstens zweijährigen Verlauf mit histologischer Sicherung durch mindestens drei Leberpunktate.

Auf einer Tagung 1967 in Göteborg fand eine grundlegende Einteilung der chronischen Hepatitis von De GROOTE et al. (54) nach klinischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten allgemeine Zustimmung.

Das die Aktivität einer CAH eindeutig dokumentierende morphologische Substrat ist die "Piecemeal"-Nekrose (Hepatozytennekrosen der Läppchenperipherie in einem Infiltrat aus Histiozyten, Lymphozyten und Plasmazellen). Durch Zusammenlagerung von Lymphozyten können sich regelrechte Keimzentren ausbilden. Weitere Merkmale sind die Sternzellaktivierung und Gallengangswucherungen. Rund ein Drittel der Chronisch Aggressiven Hepatitiden soll bei Ersterfassung schon einen beginnenden zirrhotischen Umbau aufweisen; der fließende Übergang zeigt sich im Auftreten sog. "aktiver (intra-lobulärer) Septen". In Übereinstimmung mit anderen Autoren (58) verwenden wir bei der Krankheitsklassifizierung den Begriff CAH auch für Fälle mit bereits beginnendem Umbau, zumal die Abgrenzung durch eine einmalige perkutane Blindbiopsie häufig nicht möglich ist (27).

Bei der CPH liegt das Schwergewicht in den mesenchymalen Veränderungen. Es besteht eine entzündliche Infiltration des Portalfeldes, die jedoch im Gegensatz zur CAH nicht die Grenzlamelle durchbricht. Ähnliche histologische Bilder treten auf als Restinfiltration nach einer AH und bei der unspezifisch-reaktiven Hepatitis ("Begleithepatitis") im Rahmen verschiedener Allgemeinerkrankungen. Zu einer diagnostischen Festlegung gehören hier also klinische sowie anamnestiche Daten.

1.3 Chronische Hepatopathie und Immunsystem

1.31 Zur Pathogenese

Die Unsicherheit in der Beurteilung der Pathogenese eines Teiles der chronisch aktiven Hepatopathien zeigt sich u.a. in der Vielzahl der Bezeichnungen für CAH und aktive Zirrhose: Kryptogene CI, juvenile CI, idiopathische CI bei Frauen in der Menopause, lupoide Hepatitis, Plasmazellhepatitis, progressive hypergammaglobulinämische Hepatitis. Von vornherein bestanden zwei Theorien zur Auslösung der chronischen Progredienz:

Eine Viruspersistenz wird in erster Linie im Zusammenhang mit der CPH diskutiert - aber auch für die (insbesondere HBsAG-positive) CAH. RÜSSLER et al. (35) wiesen in Verlaufsbeobachtungen nach, daß in 33 % der Fälle von CAH eine AVH vorausgegangen war - bei CPH in einem noch höheren Prozentsatz, und schlossen so auf das Wirken eines nicht eliminierten Virus, das für das Fortbestehen bzw. die Progredienz der Leberschädigung verantwortlich sei. Die Möglichkeit einer jahrelangen Persistenz des Serumhepatitis-(SH)-Virus wurde von CREUTZFELD et al. (36) bewiesen. Sie beschreiben die mehrfache Übertragung einer SH durch Transfusionen über einen Zeitraum von 10 Jahren, ausgehend von einem einzigen an AH erkrankten Blutspender. Unterstützt wird diese Annahme durch das Auftreten spontaner Hepatitisrezidive (161).

Nach KÜHN et al. (32) gibt es in der menschlichen Pathologie jedoch kein Beispiel für eine chronische, mit fortschreitender Zerstörung von Organstruktur einhergehende Viruserkrankung. Bekannt seien lediglich Zustände von dauernder Beherrschung eines Virus im Sinne eines Gleichgewichtes zwischen Wirt und Virus. Die relativ häufige Koinzidenz von CH und Immundefekt-Syndrom weist nach THOMAS et al. (46) auf eine insuffiziente Immunabwehr hin, die z.B. ein Virus nicht eliminieren kann. Eine derartige partielle immunologische Toleranz vermuten auch RÜSSLER et al. (35).

Eine Autoimmunogenese wird heute viel diskutiert für CAH, Primäre biliäre Zirrhose (PBC) und einige Formen der CI, insbesondere bei Fällen mit positivem Auto-Antikörper-Nachweis.

Bei der Entwicklung eines Autoimmunprozesses kommt es zur Durchbrechung der natürlichen Immuntoleranz durch eine Verän-

derung der Antigen-(AG-)Struktur körpereigenen Gewebes (hier der Hepatozyten). Ein exogenes Agens könnte den Organismus schon verlassen haben, während die chronische Schädigung als Kausalkette im Sinne einer "self perpetuation" fortbesteht. Diese Entwicklung kann nicht einfach durch eine unspezifische Leberzellnekrose ausgelöst werden, denn selbst massive Leberzellschädigung durch toxische Substanzen oder Traumata führt nicht zu einem Autoimmunprozeß. Von Seiten des Immunsystems ist ein genetischer Defekt immunologisch kompetenter Zellen mit Veränderungen von Rezeptorstrukturen denkbar - oder das Auftreten sog. "forbidden clones" (29,35).

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (37,38,61) gelang eine Durchbrechung der Immuntoleranz im Kaninchen. Er fand im histologischen Bild das Äquivalent einer CAH nach Injektion eines chromatografisch gereinigten leberspezifischen Proteins. Jedoch war es bisher noch nicht möglich, eine etwa der MASUGI-Nephritis vergleichbare Lebererkrankung experimentell durch Autoimmunkörper zu erzeugen (56). Auch GÜTZ und SCHLICHT (45) konnten im Tierversuch durch Applikation autologer Leberproteine keinen der CAH analogen Prozeß induzieren.

Auf die Beteiligung genetischer Faktoren im Rahmen einer Autoimmungenese deuten Untersuchungen, die bei Angehörigen von Leberkranken hohe Ig- und Autoantikörper-Titer sowie ein gehäuftes Auftreten nicht-infektiöser Leberkrankheiten nachwiesen. So beschreiben GALBRAITH et al. (40,41) bei 260 Verwandten von Patienten mit CH und PBC Auto-AK gegen Zellbestandteile in einem gegenüber einer Kontrollgruppe deutlich höheren Ausmaß. Als weiteres Argument für einen kausalen Zusammenhang zwischen Immunpathogenese und chronischer Progressionstendenz kann die häufige Miterkrankung der Leber im Rahmen extrahepatischer Primärerkrankungen mit hoher autoimmunologischer Prägung gelten, wobei die Lebererkrankung asymptomatisch verlaufen kann. Es ist gesichert, daß CAH und PBC in einem höher als statistisch zu erwartenden Prozentsatz mit anderen Krankheiten des erweiterten rheumatischen und autoimmun Formenkreises assoziiert sind (15,24,32,40,43-45). Dementsprechend beschreibt GOLDING (43) bei 50 % von 218 Patienten mit einem der vorgenannten Leberleiden die Beteiligung mindestens eines weiteren Organs, zumeist im Rahmen von Autoimmun-Erkrankungen.

1.32 Zum Problem der Autoaggression

Bei CAH, PBC und einem Teil der "Kryptogenen" CI wurden sehr häufig Autoantikörper gegen Zellen, Zellbestandteile und extrazelluläre Zellprodukte gefunden. Desgleichen fielen unspezifische Immunphänomene auf wie Rheumafaktor, C-reaktives Protein, LE-Zellen, hoher Antistreptolysin-Titer, falsch positive WASSERMANN'sche Reaktion (waR) u.a. (12,15,18-26). Inwieweit den organ- (leber-), spezies- und krankheitsunspezifischen Antikörpern, die vorwiegend der IgG-, weniger der IgM- und IgA-Fraktion angehören (12,34,48), auch eine pathogenetische Bedeutung zukommt, bleibt umstritten (6,12,19,20,26-30). Die grundlegende Frage ist: sind die genannten Immunphänomene Ursache oder Folge der Erkrankung? Die Mehrzahl der Autoren neigt heute dazu, die Auto-AK-Bildung als sekundären Vorgang aufzufassen (6,31,32,157). Die Tatsache, daß sich die Immunkörper an Leberstrukturen binden, beweise noch nicht ihren zytotoxischen Effekt (29).

Das eine PBC fast beweisende Auftreten hochtitriger anti-mitochondrialer AK beruht möglicherweise auf einer Antigen-(AG-) Gemeinschaft von Bakterien und Mitochondrien (28). Hier liegt eine Analogie zum Mechanismus der (bei CAH und PBC ja häufig falsch positiven) Wah nahe, zumal es sich sowohl bei Cardiolipin als auch bei dem dem antimitochondrialen AK entsprechenden AG um Bestandteile der Mitochondrien-Membran handelt (30). Denkbar ist bei PBC also ein kreuzreagierender AK gegen ein noch unbekanntes infektiöses Agens (3,18,25). Obwohl die sekundäre biliäre CI im Endstadium der PBC morphologisch gleicht, finden sich hier keine Immunphänomene. Insofern dürften die Auto-AK der PBC nicht lediglich als Folge einer Gewebszerstörung aufzufassen sein. Denn auch andere Leberkrankheiten mit extensiver Gewebsschädigung führen nicht zu einem vermehrten Auftreten von Immunkörpern (39).

In Zusammenhang mit der Synthese zirkulierender AK dürfte die bei CAH so eindrucksvolle portale Infiltration zu sehen sein. Da diese lymphozytären Zellelemente Antigammaglobulin fixieren, vermuten SCHUMACHER (12) und andere Autoren eine AK-Synthese. TACORIAN et al. (149) wiesen in einem Lymphozyten-Extrakt verschiedene bei extrahepatischen autoimmunologischen Erkrankungen vorhandene AK nach. Sie fanden gerade bei CAH derartige intrazelluläre Immunkörper in großer Zahl

und schlossen daraus, daß der Lymphozyt nicht nur beim zellulären, sondern auch beim humoralen Typ der Immunität beteiligt sei. Die zentrale Bedeutung der zellgebundenen Immunabwehr wird betont durch das Auftreten einer Autoimmunhepatitis auch bei Agammaglobulinämie (19,32,72-74).

POPPER et al. (53,56,62) konnten nachweisen, daß diese Zellen zu einer unmittelbar zerstörenden Einwirkung auf Leberzellen fähig seien. Häufig wird auf die Ähnlichkeit des histologischen Bildes nach Organtransplantation mit dem bei CAH hingewiesen (19,23,53,63), so daß man die Transplantation - mit Einschränkung - als Modell der CAH ansehen könne. In diesem Sinne folgern SCHMID (15) und MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (19) unter der Berücksichtigung morphologischer Kriterien, daß die eigentlich destruktive Wirkung von einer zellulären Invasion ausgehe.

SHERLOCK (6) sowie andere Autoren vermuten bei CAH und PBC eine Störung der zellulären Immunabwehr, die sich in pathologischen Ergebnissen verschiedener Immuntests zeige (29,35,39, 64-67,69). MAERKER-ALZER et al. (71) und SCHUMACHER (70) fanden bei Leberkrankheiten der genannten Art deutlich veränderte Nukleinsäure-Umsatzraten der Lymphozyten. Allerdings bleibt die pathogenetische Bedeutung auch der zellulären Immunabwehr nicht unumstritten insofern, als es sich auch hier nur um ein sekundäres Phänomen handeln soll.

1.33 Zum Mechanismus der Hyperimmunglobulinämie

Mit der Pathogenese der Hypergammaglobulinämie bei chronischer Hepatopathie ist eng verbunden die Frage nach dem Ort der Ig-Synthese überhaupt. Obwohl die Leber den Hauptsitz der Plasmaproteinbildung darstellt, dürfte sie beim Gesunden wohl kaum Immunglobuline bilden (18,101-104). So konnten MILLER et al. (105) in der isolierten durchströmten Leber keine Ig-Produktion nachweisen. Da jedoch viele Autoren eine signifikante Korrelation zwischen Ig-Anstieg und mesenchymal-entzündlicher Reaktion (s.4.19) beschreiben, liegt es nahe, die AK-Bildung den in die Periportalfelder eingedrungenen, z.T. aus Plasmazellen bestehenden Rundzellen zuzuschreiben (29,57). So fanden HUSBY et al. (102), BERG (18) und DAWKINS et al. (106) bei CAH mittels Immunfluoreszenz Immunglobuline in Plasmazellen der Läppcheninfiltrate. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (26,118)

bewies die Existenz eines gegen ein leberspezifisches Lipoprotein gerichteten organspezifischen Antikörpers in periportalen Plasmazellen. PAKONETTO (23,107) und POPPER (56) fanden intrazelluläres Gammaglobulin - vorwiegend IgG - im Bereich der Piecemeal-Nekrosen. KÜHN et al. (32) beschreiben mesenchymale Zellen mit allen Zeichen einer gesteigerten Proteinsynthese im periportal Bindegewebe und der Wand der Sinusoide, in diesen Zellen sei Gammaglobulin zytochemisch nachweisbar.

Dieser Interpretation treten andere Autoren, wie SHERLOCK (6) und ELIAKIM (44) entgegen. COBURG et al. (101) betonen, daß der Nachweis von Ig in Makrophagen, Sternzellen und Plasmazellen noch keinen Rückschluß auf eine Ig-Produktion dieser Zellen zulasse. Die beschriebenen fluoreszierenden Zellen seien vielmehr Makrophagen, welche die Immunglobuline nur phagozytiert hätten. Die Ig-Bildung bei entzündlichen Hepatopathien fände stattdessen extrahepatisch, u.a. im vermehrt Plasmazellen enthaltenden Knochenmark statt (108). Dementsprechend konnten SCHNEIDERBAUR et al. (5) bei UI eine Proliferation von Plasmazellen im Knochenmark im Sinne pathologischer Plasmozytosen beobachten, die eine vermehrte Aktivität von Proteinsynthese und -sekretion erkennen ließen. Dies sei zu deuten als Ausdruck eines generalisiert hyperaktiven RES im Rahmen eines in der Leber ablaufenden Immunprozesses (28,110-112).

Die folgende Theorie zur Deutung der Hypergammaglobulinämie sieht die funktionsfähige Leber als zwischen Gastrointestinal-Trakt und allgemeinen Kreislauf interponiertes Organ. So könnten bei einer Leberzellschädigung enteral evtl. durch Persorption aufgenommene Antigene nicht mehr eliminiert bzw. bezüglich antigener Potenz inaktiviert werden. Sie gelangen jetzt vermehrt in der Leber nachgeschaltete, immunologisch aktive Organe (Milz, Knochenmark), welche nun zu gesteigerter AK-Produktion stimuliert werden (23,113-115). Möglicherweise finde sich hier eine Beziehung zur Splenomegalie (28,39,116). Nach THOMAS et al. (115) sind es vorwiegend aus dem Darmtrakt aufgenommene Antigene, gegen die bei UI erhöhte AK-Titer bestehen. Diese These deutet die hohen Ig-Spiegel somit als Folge einer qualitativ oder quantitativ bedingten Einschränkung der Kapazität des Leber-RES.

Andere Autoren führen die Hyperimmunglobulinämie auf eine generalisierte, primär gesteigerte immunologische Reaktionsbereitschaft des Organismus zurück. So vermuten SLAVIN et al. (113) und TRIGER et al. (28), daß zerfallendes Lebergewebe - wie auch von der Leber vermindert inaktiviertes AG - das Immunsystem im Sinne eines unspezifischen anamnестischen Effektes zu vermehrter AK-Produktion stimuliere.

Da die Leber eine bedeutende Rolle beim Abbau der Proteine, also auch der Immunglobuline spielt (120), könnte eine Schädigung dieses Organs bei unveränderter extrahepatischer Ig-Synthese zur Hyperimmunglobulinämie führen (9,121). So beschreiben ALPER et al. (122) einen Anstieg der Gammaglobuline nach Leberresektion.

Die Mehrzahl der Autoren mißt diesem Mechanismus kein oder nur geringes Gewicht bei. Eine verminderte katabolische Leberkapazität durch absoluten Parenchymverlust ist am ehesten noch bei CI denkbar. Die ausgeprägte Hypergammaglobulinämie bei CAH lasse sich jedoch kaum in diesem Sinne deuten, da der Schwund an Leber-KES und -parenchym in der Regel nicht so hochgradig ist. Metabolische Untersuchungen mit radioaktiv markiertem IgG und IgM widersprechen ebenfalls der These einer eingeschränkten Clearance der Leber für Immunglobuline (21,28,100,125).

2. Methodik und Untersuchungsgut

=====

2.1 Methode der quantitativen Immunglobulin-Bestimmung

(4,11,13,14,47-49,99)

Zur Messung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM wandten wir die Einfache Radiale Immundiffusion (RID) nach MANCINI et al.(14) an. Das Prinzip beruht auf der Präzipitation des zu bestimmenden Serum-AK durch monospezifische Antiseren, die in einer Agarschicht incorporiert sind. Das Plasmaprotein mit dem jetzt als AG wirkenden Ig diffundiert von einer Aussparung in dieser Schicht radiär (= zweidimensional) in das Agargel und reagiert mit dem darin enthaltenen standardisierten AK stöchiometrisch unter Ausbildung eines Immunpräzipitats. Das Ausmaß der Diffusion ist von der Konzentration und dem Diffusionskoeffizienten des Antigens abhängig. (Da der Diffusionskoeffizient sich wiederum reziprok zur Molekülgröße verhält, ist eine einheitliche AG-Molekülgröße Voraussetzung für die Methode.)

Zur quantitativen Bestimmung der Immunglobuline G, A, M wurden Tri-Partigen-Immundiffusionsplatten der BEHRING-Werke AG (Marburg/Lahn) verwandt. Die Meßbarkeit des AG beruht auf einer - wenn auch nicht ganz strengen - direkten Proportionalität zwischen Präzipitat-Durchmesser und AG-Konzentration. Nach GÖTZ (48) ergibt sich in der grafischen Darstellung dieser beiden Parameter eine leicht gebogene Kurve. GRABNER et al.(49) und FAHEY et al.(47) fanden ein direkt proportionales Verhalten zwischen Präzipitat-Radius und dem Logarithmus der Ig-Konzentration, s.a. (95). Die meisten Autoren nutzen - wie wir - für die Ig-Bestimmung die Proportionalität von Ig-Konzentration und der Fläche des Präzipitatrings (50).

Für die Erstellung einer Eichkurve wird stabilisiertes Standard-Humanserum (BEHRING-Werke) mit bekannter Ig-Konzentration für jedes der drei Immunglobuline benutzt. Hiervon werden drei verschiedene Verdünnungen in die Stanzlöcher der Diffusionsplatte eingegeben. Beschichtete Platten bleiben bei Zimmertemperatur verschlossen auf einem Nivelliertablett stehen. Da es sich bei der Tri-Partigen-Methode der BEHRING-Werke um eine Endpunktbestimmung handelt, wächst das Präzipi-

tat nach Ablauf einer festen Frist nicht mehr. Die Ergebnisse werden nach frühestens 50 Stunden (IgG und IgA) bzw. 80 Stunden (IgM) abgelesen. Mit einer Meßschablone wird der Durchmesser des entstandenen Präzipitatrings bestimmt, sodann auf linearem Millimeterpapier der quadrierte Durchmesser gegen die bekannte Konzentration des Standard-Serum aufgetragen.

Zur Bestimmung von IgA und IgM werden mittels einer geeichten Mikroliter-Spritze (HAMILTON-Company) 5 μ l unverdünntes Patientenserum eingesetzt. Wegen der um ein Mehrfaches höheren Serumkonzentration des IgG wird dieses in gleicher Menge eingegeben, jedoch mit 0,9 %iger NaCl 1:10 verdünnt. Der im Agargel enthaltene AK sollte zur Erzielung eindeutiger Resultate nämlich immer im Überschuß vorliegen, andererseits der AG/AK-Quotient aber nicht zu klein sein. Bei Einhaltung dieser Bedingungen für einen Äquivalenzbereich bildet sich ein Präzipitat aus, das nach außen durch einen feinen, aber scharf gezeichneten Ring begrenzt wird. Andernfalls muß durch sukzessive Verdünnung des Patientenserums ein adäquater Bereich aufgesucht werden. (Bei Ig-Überschuß bildet sich ein unscharf begrenzter Präzipitathof.)

Die zu untersuchenden Seren wurden zum Teil bis zu 3 Wochen tiefgekühlt gelagert; dieses Verfahren birgt nach GRABNER (50) als Fehlermöglichkeit lediglich eine geringe Abnahme der IgM-Konzentration in sich.

2.2 Fehlermöglichkeiten der Methode (13,48-50)

1. Verformungen des Präzipitatrings können entstehen durch eine nicht exakt waagerechte Unterlage während der Diffusion und durch Lädierung des Agars beim Proben-Einfüllen.
2. Unterschreiten der Diffusionszeit führt zu erniedrigten Werten.
3. Liegt die AG-Konzentration unterhalb des Äquivalenzbereiches, bildet sich ein unscharf bzw. durch einen Doppelring begrenztes Präzipitat.
4. Haemolytisches oder stark lipämisches Serum kann ein großes "Spontanpräzipitat" ausbilden, von dem das wahre Immunpräzipitat nicht abgrenzbar ist.

5. Das Referenzserum kann als Störfaktor auftreten, wenn es nicht aus Rein-Antigen besteht, das Serum also nicht frei von aggregiertem Protein ist.
6. Meßfehler resultieren aus dem Einbringen unrichtiger Füllungsmengen auf die Agarplatte (49) und aus Verdünnungs- und Ablesefehlern. Da der Präzipitat-Durchmesser quadriert wird, wachsen Ablesefehler hier entsprechend.

2.3 Fehlerbestimmung in der Literatur und eigene Kontrollmessungen

Um einen Überblick über die Konstanz und Reproduzierbarkeit der Methode zu gewinnen, wurde über einen Zeitraum von 8 Monaten regelmäßig der Ig-Gehalt eines gleichbleibenden, vom Hersteller genormten Serums bestimmt, welches tiefgefroren gelagert wurde. Tab. 1 zeigt das Ergebnis von 25 bzw. 26 Kontrollmessungen im Vergleich mit ähnlichen Prüfungen anderer Autoren. Hinzuweisen ist hierbei auf mögliche Fehler durch Veränderung des Kontrollserums während der Tiefkühlung (s.o.).

Die Variationskoeffizienten dieser Vergleichsreihe betragen für IgG 9,1 % ($n = 25$), für IgA 5,2 % ($n = 26$) und für IgM 9,3 % ($n = 26$) und entsprechen damit den Angaben von Schrifttum und Hersteller. Die Abweichungen des Mittelwertes der Vergleichsmessungen von dem vom Hersteller angegebenen Sollwert betragen je nach Ig 1,3 bis 2,8 %.

Um einen Anhalt über die Genauigkeit der Methode in verschiedenen Meßbereichen zu bekommen, wurden 10 Seren sowohl direkt als auch in 1:2 Verdünnung (0,9 %ige NaCl-Lösung) bestimmt. Tab. 2 zeigt die Differenz zwischen gemessener und erwarteter Ig-Konzentration. Selbstverständlich müssen hier Verdünnungsfehler, die erst im Rahmen der Kontrolluntersuchung entstehen, in die Beurteilung miteinbezogen werden. Abb. 1 zeigt diese Verhältnisse in der grafischen Darstellung: für IgA gilt, daß die Fehler in niedrigerem Meßbereich zunehmen. Wenn sich auch hier Verdünnungsfehler und methodischer Fehler addieren, so besteht bei der Ig-Bestimmung im Bereich niedrigerer Konzentrationen eine Tendenz zu vergleichsweise größeren Fehlern.

2.4 Untersuchungsgut

In diese Studie wurden insgesamt 204 stationäre und ambulante Patienten des Klinikums Charlottenburg (Freie Universität Berlin) aufgenommen, die sich in folgende Gruppen aufgliedern:

CPH	nach dem histologischen Schweregrad unterteilt in "geringgradige CPH" = CPH I (22 Patienten) und "hochgradrige CPH" = CPH II (25 Patienten)
CAH	hier wurden auch Formen mit bereits beginnendem zirrhotischen Umbau einbezogen. 20 Patienten
CI	40 Patienten
AVH	50 Patienten, davon je 25 mit und ohne HBsAG-Nachweis
Fettleber I (F I)	Fettleber ohne entzündliche Begleitreaktion. 27 Patienten
Fettleber II (F II)	Fettleber mit entzündlicher Begleitreaktion. 20 Patienten

Bei allen Patienten wurden die Immunglobuline quantitativ bestimmt und das Serum mit Überwanderungs-Elektrophorese oder radioimmunologisch auf das Vorhandensein von HBsAG untersucht. Die Patienten wurden weiter eingeteilt in Gruppen mit und ohne anamnestisch bekannten Alkoholabusus, wobei ein Konsum von 100 g/die oder mehr über mindestens 4 Jahre zugrunde gelegt wurde. Es ist einzuräumen, daß eine derartige, auf Angaben des Patienten oder seiner Umgebung beruhende Erhebung Unsicherheiten in sich birgt.

Keiner der Patienten wies zusätzlich eine gastrointestinale, maligne oder Systemerkrankung auf, keiner einen akuten oder chronischen Infekt oder eine der Autoimmunität zugehörige extrahepatische Erkrankung. Kein Patient stand zum Zeitpunkt der Ig-Bestimmung oder Leberpunktion unter Kortikoid- oder immunsuppressiver Therapie (bzw. es fanden in diese Studie zur Diagnosestellung nur Werte und Befunde Eingang, die bereits vor Therapiebeginn vorlagen oder nach mindestens einjährigem Absetzen derartiger Medikamente bestimmt wurden). In der Regel lagen zwischen Leberpunktion und Ig-Messung nicht mehr als 4 Wochen.

Ca. 10 % des Gesamt-Patientenkollektivs waren Blutspender, die durch ein positives HBsAG aufgefallen waren. Sie wurden bei positiver Leberanamnese und/oder pathologischen blutchemischen Werten, soweit kooperationsbereit, blindpunktiert und bei pathologischem Befund einer der o.a. Gruppen zugeordnet. Bei ebenfalls etwa 10 % der Patienten, vorwiegend der Gruppen AH und CPH, bestand ein anamnestisch bekannter oraler oder parenteraler Rauschgiftabusus. Diese Gruppe zeigt Überschneidungen mit derjenigen der HBsAG-positiven Blutspender. Inwieweit hier den Drogen allein oder zusätzlich zu einer abgelaufenen oder bestehenden Serumhepatitis eine pathogene Wirkung zukommt, ist für den Einzelfall nicht zu entscheiden.

Die Diagnosestellung basierte auf klinischen und Laborbefunden unter histologischer Sicherung (Blindbiopsie oder gezielte Biopsie bei Laparoskopie). Lediglich bei Patienten mit lange bekannter Zirrhose wurde in einigen wenigen Fällen auf die histologische und/oder laparoskopische Untersuchung verzichtet, wenn klinische Zeichen (Ascites, Ösophagusvarizen, Tastbefund, Hautzeichen), Anamnese und Labor (Gerinnungsfaktoren, Ammoniakspiegel) keinen Zweifel an der Diagnose ließen.

2.5 Statistik

Zur statistischen Abgrenzung der Ig-Konzentrationen verschiedener Patientenkollektive wurde der U-Test nach WILCOXON für stetige Verteilungen angewandt. Es handelt sich um einen verteilungsfreien Rangtest (162). Wegen der im Vergleich zu anderen biochemischen Parametern hohen Streubreite der Normalwerte wird von einem Signifikanzniveau von 5 % ($p < 0,05$) ausgegangen, wobei die Kollektive jeweils einseitig oder zweiseitig verglichen werden.

Übersteigt die Anzahl der Stichproben der zu vergleichenden Gruppen nicht den Tafelumfang von 25 und 50 (167: S.124 f.), so läßt sich der Signifikanztest anhand von in der Tabelle angegebenen Vertrauensgrenzen T_L und T_R für die Rangsumme T des (in der Regel) weniger umfangreichen Kollektivs vornehmen. Liegt die Rangsumme innerhalb der Vertrauensgrenzen, so besteht keine signifikante Differenz der zu vergleichenden Gruppen; überschreitet sie sie nach außen, so differieren die Kollektive signifikant. Je nach Über- oder Unterschreiten der Signifikanzschranken weist das kleinere oder größere Kollektiv höhere Stichprobenwerte auf.

Überschreitet die Anzahl der Stichproben den Tafelumfang, so ist ein Prüfquotient P zu errechnen. Dieser Prüfwert ist normal verteilt und wird mit dem der Normalverteilung entsprechenden Tabellenwert verglichen (167: S.31). Er weist bei einseitiger Stichprobentestung auf dem 5 %-Signifikanzniveau einen Wert von 1,645, bei zweiseitiger Testung 1,960 auf. Bei einem gegenüber dem Tabellenwert erniedrigten Prüfquotienten ist eine signifikante Differenz abzulehnen, bei höheren Prüfquotienten dagegen zu akzeptieren.

Berechnung der Prüfgröße P (wenn $n_1 > 25$ und/oder $n_2 > 50$, wobei $n_1 < n_2$)

$$P = \frac{T_1 - 1/2 n_1 (n_1 + n_2 + 1)}{s_{T_1}}$$

- n_1 : Stichprobenanzahl des ersten Kollektivs
 n_2 : Stichprobenanzahl des zweiten Kollektivs, wobei $n_1 < n_2$
 T_1 : Rangsumme des Kollektivs aus n_1 Stichproben
 s_{T_1} : Standardabweichung des 1. Kollektivs

3. Ergebnisse

=====

3.1 Normalkollektiv

Aus dem Material einer noch nicht ausgewerteten Untersuchung von LANDAU (1) über verschiedene Serumfaktoren bei Beschäftigten des Klinikum Charlottenburg (Freie Universität Berlin) wurden nach dem Prinzip der zufälligen Stichprobenauswahl die Ig-Konzentrationen im Serum von 110 gesunden, HBsAG-negativen Adulten ausgewählt, welche anamnestisch keinen Hinweis auf eine Leber- oder Gallenerkrankung zeigten und nach eigenen Angaben zu keiner Zeit übermäßig Alkohol genossen hatten. Wegen der gesteigerten Exposition gegenüber Serumhepatitis ist an der Auswahl eines derartigen Kollektivs Kritik berechtigt. Tab. 3 zeigt die gemessenen Ig-Normalkonzentration und Ig-quotienten (Quotienten aus jeweils 2 Immunglobulinen) im Vergleich mit den Ergebnissen von 26 anderen Autoren. Wenn nicht anders beschrieben, beziehen sich die Angaben auf Mittelwert (MW) und Standardabweichung. Unsere Konzentrationen betragen für IgG 1342 ± 264 mg%, für IgA 218 ± 80 mg% und für IgM 145 ± 53 mg%.

Bei diesen Resultaten fällt eine für einen biologischen Test hohe Streubreite auf, die nicht durch Fehler der Methode zu erklären sind. Der Variationskoeffizient für IgG beträgt 19,7 %, für IgA 37 % und für IgM 36,5%. Eine noch höhere Streubreite weisen die Ig-quotienten auf (41 % bis 47 %).

Im Histogramm (Abb. 2) ergibt sich für die IgG-Einzelwerte eine Normalverteilung. IgA und IgM sind nur mit Einschränkung als normal verteilt anzusehen, die grafische Darstellung auf Wahrscheinlichkeitspapier (Abb. 3) beweist jedoch auch hier eine weitgehende Normalverteilung. Dennoch ist die Charakterisierung der IgM-Stichproben durch Mittelwert und Standardabweichung wegen der nicht strengen Symmetrie der Einzelwerte nicht ganz eindeutig. GRABNER et al.(49) beschreiben normalverteilte Immunglobuline, andere Autoren (162) sind der Meinung, daß erst nach logarithmischer Transformation eine Normalverteilung vorliegt. Insgesamt finden sich zu diesem Problem nur wenige Angaben.

Unsere Normalkollektiv-Mittelwerte stimmen gut mit den vom Hersteller und anderen Autoren angegebenen Werten überein

(Tab.3). Dies gilt jedoch nur für Untersuchungen, die auf den vom gleichen Hersteller stammenden Standardseren und Antisera basieren. Autoren, die anderes im Handel befindliches oder selbst hergestelltes Material verwandten, kamen zu teils erheblich abweichenden Resultaten. Die von uns bestimmten Variationskoeffizienten liegen im Vergleich mit dem Schrifttum im oberen Bereich, dies gilt vor allem für IgA und IgM.

Für die große Schwankungsbreite der Ig-Normalwerte in der Literatur machen NORBERG (50) und KANZOW et al.(13) die Aggregationstendenz der Referenzseren verantwortlich. FEIZI (21) und STOOP et al.(96) betonen, daß bisher ein international eingeführtes, einheitlich definiertes Standardserum gefehlt habe¹. PETERS et al.(92) sahen bei der Bestimmung identischer Seren mittels Standardseren und Diffusionsplatten der Hersteller BEHRING, HYLAND (H.-Incorp., Los Angeles) und MELPAR (M.-Incorp., Virginia) bis zu 30 % abweichende Mittelwerte. Die Ergebnisse hätten jedoch nach Umrechnung auf den WHO-Standard übereingestimmt. Untersuchungen der Ig-Normalwerte in Abhängigkeit vom Geschlecht führten zu einander widersprechenden Ergebnissen (11,49,50,96,165). Mit zunehmendem Alter soll der Ig-Spiegel ansteigen (50,82,166).

3.2 Lebererkrankungen

3.21 Akute Virushepatitis

Wir bestimmten die Immunglobuline bei AH-Patienten einmalig innerhalb der ersten 3 Wochen nach Auftreten des Ikterus bzw. nach stationärer Aufnahme. Es fanden sich gegenüber dem Normalkollektiv alle Immunglobuline gleichermaßen signifikant ($p < 0,05$) vermehrt (Abb. 4,5a-c, Tab. 4,6), so daß die Ig-quotienten unverändert bleiben (Abb. 6a-c). Zwar erweist sich der IgM-Mittelwert als relativ am stärksten erhöht (37 % über

¹ Von der WHO wird mittlerweile ein lyophilisiertes, stabiles Humanserum (Code-Nr. 67/86) als internationaler Standard für Immunglobuline anerkannt (98). Die Ergebnisse unserer Untersuchung basieren allerdings noch auf herkömmlichen Konzentrationsangaben in mg% und nicht in Internationalen Einheiten, da letztere in der Literatur z.Z. noch unüblich sind. Bezogen auf den Ig-Standard der BEHRING-Werke gilt:

1 mg% IgG entspricht	11,5 I.E.
1 mg% IgA	59,5 I.E.
1 mg% IgM	115 I.E.

Norm-Mittelwert), es ergibt sich jedoch keine differential-diagnostisch verwertbare selektive Steigerung der IgM-Konzentration, zumal 32 % der Einzelwerte noch unterhalb des Normalwertes liegen.

Zwischen Serumhepatitis (SH) und Infektiöser Hepatitis (IH) konnten wir kein signifikant unterschiedliches Immunogramm nachweisen (Abb. 5a-c, 8, Tab. 10).

Die Fettleber II (F II) weist in unseren Messungen ein der AH ähnlich verändertes IgG und IgM auf bei allerdings eindeutig stärkerem IgG-Anstieg (Abb. 4, Tab. 5). Unterschiede zwischen Fettleber I (F I) und AH bestehen bei gleichwertig gesteigertem IgA in nur normalwertigem IgG und IgM bei F I (Abb. 4, Tab. 6).

3.22 Chronisch Persistierende Hepatitis

Bei CPH fanden wir ein gegenüber AH auffallend gleichartig verändertes Immunogramm (Abb. 4, Tab. 4): auch hier eine signifikante Konzentrationszunahme aller 3 Immunglobuline mit relativem Überwiegen von IgM. Allerdings weist IgM einen ausgesprochen großen Variationskoeffizienten auf und verliert somit an diskriminanzanalytischer Bedeutung. Die Mittelwerte liegen zwischen 15 % und 32 % über dem Normalniveau (ansteigend in der Reihenfolge IgG, IgA, IgM). Damit bleiben die Ig-Relationen fast unverändert. Die Unterschiede zu anderen untersuchten Krankheitsbildern sind die gleichen wie bei AH.

3.23 Chronisch Aggressive Hepatitis

Patienten mit CAH zeigten die höchsten IgG-Konzentrationen unter allen Kollektiven, wobei der Mittelwert gegenüber dem Normwert um 100 % erhöht war (Tab. 4). 19 von 20 Fällen weisen ein IgG von über 2000 mg% auf (davon 50 % über 2500 mg%) gegenüber nur 3 von 47 Fällen bei CPH. Die AH geht in nur 16 % der Fälle mit einem über 2000 mg% erhöhten IgG einher, Fettleber I in 1 von 27 Fällen, Fettleber II in 2 von 20. Das Normalkollektiv weist nur in 1,8 % ein IgG über 1800 mg% auf. Gegenüber CI finden sich ebenfalls signifikant höhere IgG-Werte - wenn auch nicht in dem Maße wie im Vergleich mit den anderen Hepatopathien und dem Normalkollektiv (Tab. 8).

Auch der IgA-Mittelwert ist im Vergleich zum Normwert verdoppelt mit einer gegenüber IgG jedoch erheblich größeren Streuung der Einzelwerte. IgA weist gegenüber allen anderen Kollektiven mit Ausnahme von F II und CI signifikant höhere Konzentrationen auf (Tab. 8).

IgM ist lediglich gegenüber dem Normalkollektiv (um 65 % erhöhter Mittelwert) und F I eindeutig eleviert. Der IgG/IgA-Quotient bleibt unverändert, die IgG/IgM- und IgA/IgM-Relationen sind quantitativ gleichwertig erhöht.

Die prognostisch und therapeutisch wichtige diskriminanzanalytische Trennung von der CPH gelingt durch das bei CAH signifikant vermehrte IgG im Zusammenhang mit dem hohen IgA und entsprechend veränderten IgG/IgM-Quotienten. Gleiches gilt für die Differentialdiagnose CAH gegen AH.

Schwerer fällt der Versuch einer Abgrenzung zwischen CAH und CI. Zwar sind IgG und der IgG/IgA-Quotient signifikant unterschiedlich, jedoch ist im Einzelfall eine Entscheidung nicht möglich (Abb. 5a-c).

Es ist darauf hinzuweisen, daß 12 von 20 CAH-Patienten ein positives HBsAG aufweisen, was als Hinweis auf eine kausale Beziehung zwischen Autoaggressionsmechanismus und Viruspersistenz zu deuten ist.

3.24 Leberzirrhose

Das Immunogramm der CI zeigt den höchsten IgA-Mittelwert (228 % des Normalwertes) unter allen Kollektiven (Abb. 4). IgA ist gegenüber den anderen Krankheitsgruppen mit Ausnahme der CAH hochsignifikant eleviert (Tab. 5,7, Abb. 5b). So wird ein IgA-Trennwert von 330 mg% von 88 % der CI-Patienten überschritten gegenüber nur 22 % bei AH und F I und 23 % bei CPH. Bei CAH trifft dies in 15 von 20 Fällen zu.

IgG fanden wir ebenfalls gegenüber allen Kollektiven mit Ausnahme der CAH eindeutig erhöht, die Einzelwerte lagen zu 80 % über dem auch bei CAH zugrundegelegten Trennwert von 2000 mg% (Abb. 4,5a).

Die IgM- und IgG-Konzentration sind gleichwertig vermehrt, so daß bei CI ein niedriger IgG/IgA- und ein hoher IgA/IgM-Quotient bei unveränderter IgG/IgM-Relation resultiert. Die

Tabelle 5

Signifikanz-Test: Vergleich des jeweils in der 1. Spalte angegebenen Kollektivs mit dem in der 1. Reihe angeführten

T1: Rangsumme des in der 1. Spalte angeführten Kollektivs (1. Kollektiv)

T2: Rangsumme des in der 1. Zeile angeführten Kollektivs (2. Kollektiv)

P: Prüfquotient

TL: untere Signifikanzschranke

TR: obere Signifikanzschranke

n1: Anzahl der Stichproben des jeweils 1. Kollektivs

n2: Anzahl der Stichproben des jeweils 2. Kollektivs

Sig.: Signifikanz - NS: Nicht signifikant unterschiedene Kollektive

- Sa: Stichproben d.1.Kollektivs sind signifikant

- Sb: Stichproben d.2.Kollektivs sind signifikant größer als Stichprob. des 1. Kollektivs

	I _g	n1	CPH				AH				Normalkollektiv						
			n2	T1	T _L	T _R	Sig.	n2	T1	T _L	T _R	Sig.	n2	T1	T2	P	Sig.
F II	G	20	47	698	558	802	NS	50	670	582	838	NS	110	1 731,5	6 783,5	2,72	Sa
	A			864			Sa		910,5			Sa		1 993,5	6 521,5	4,41	Sa
	M			661			NS		620			NS		1 517,5	6 997,5	1,34	NS
	G/A			492,5			Sb		514			Sb		830	7 685	3,10	Sb
	G/I _u			703			NS		772,5			NS		1 287	7 228	0,15	NS
	A/I _u			810			Sa		878			Sa		1 609,5	6 905,5	1,93	Sa

	I _g	n1	F I				G i					
			n2	T1	TL	TR	Sig.	n2	T1	TL	TR	Sig.
F II	G	20	27	537	402	558	NS	40	289,5	504	716	Sb
	A			594,5			Sa	39	447	496	704	Sb
	M			547			NS	40	495,5	504	716	Sb
	G/A			376			Sb	39	537,5	496	704	NS
	G/M			437,5			NS	40	552,5	504	716	NS
	A/M			500			NS	39	584	496	704	NS

Tabelle 6

Signifikanztest (Symbole wie Tab. 5)

	Ig	n ₁	Ci			CPH			Normalkollektiv				
			n ₂	T ₁	T ₂	P	Sig.	n ₂	T ₁	T ₂	P	Sig.	
F I	G	27	40	435,5	1842,5	6,17	Sb	47	914	1861	1,11	NS	} NS
	A		39	538	1673	4,78	Sb		974,5	1800,5	0,43	NS	
	M		40	656	1622	3,35	Sb		848,5	1926,5	1,84	Sb	
	G/A		39	1036,5	1174,5	1,72	Sa		1017,5	1757,5	0,06	NS	
	G/M		40	920	1318	0,03	NS		1133	1642	1,35	NS	
	A/M		39	840,5	1370,5	0,83	NS		1154	1621	1,59	NS	
								n ₂	T ₁	T ₂	P	Sig.	
								110	2181,5	7409	1,64		
									2199	7392	1,73		
									1729,5	7861,5	0,79		
									1771	7682	0,50		
									2113	7478	1,27		
									2253	7200	2,11		

	Ig	F I			CPH			Normalkollektiv			Sig.	
		n ₂	T ₁	T ₂	P	Sig.	n ₂	T ₁	T ₂	P		
AH	G	50	27	2146	857	2,09	Sa	47	2590,5	2162,5	1,01	NS
	A			1985	1018	0,37	NS		2422	2331	0,20	
	M			2223,5	779,5	2,92	Sa		2553	2200	0,74	
	G/A			1996	1007	0,49	NS		2518	2235	0,49	
	G/M			1769,5	1233,5	1,93	Sa		2360	2393	0,65	
	A/M			1756	1247	2,07	Sb		2407	2346	0,31	
								n ₂	T ₁	T ₂	P	Sig.
								110	5155,5	7724,5	4,16	Sa
									4746,5	8133,5	2,66	Sa
									4945	7935	3,39	Sa
									4050	8850	0,02	NS
									3679,5	9200,5	1,27	NS
									3739	9141	1,05	NS

und F II, die sich nach Definition nur durch die entzündliche Komponente unterscheiden. F II zeigt ein gegenüber F I signifikant gesteigertes IgA mit einem niedrigeren IgG/IgA-Quotienten (Abb. 4,5b, Tab. 5).

Diese Resultate weisen auf die Bedeutung des IgA als Parameter der mesenchymalen Reaktion der Leber hin.

4. Diskussion

=====

4.1 Eigene Ergebnisse im Vergleich mit dem Schrifttum

4.1.1 Akute Virushepatitis

Die meisten Autoren sind sich darin einig, daß bei AVH signifikant erhöhte IgM-Spiegel bestehen (11,19,23,26,44,84,89,92,123,134-137,140,163), der Gipfel wird unterschiedlich nach 2 bis 8 Wochen registriert. Die Konstanz dieses Befundes über den für eine AH angemessenen Zeitraum hinaus soll für eine Chronifizierung des Prozesses sprechen (87,90,130,136).

ROGOS et al. (136) sahen in fast allen Fällen ein IgM-Maximum in der 1. bis 3. Woche mit einem beginnenden Abfall in der 4. bis 6. Woche. IgA und IgG seien erst später und nur geringgradig angestiegen. DUDLEY et al. (81) fanden bei AH unter allen Hepatopathien die höchsten IgM-Werte. Nach NILIUS et al. (90,91) sei ein Absinken des IgA/IgM-Quotienten auf um oder unter 1,0 (Normwert 2,0) gegenüber anderen Lebererkrankungen differentialdiagnostisch verwertbar. BARETTO et al. (137) fanden ein bereits bei Krankheitsausbruch eleviertes IgM.

Diesen frühzeitigen IgM-Anstieg bei AH deuten GLEICHMANN und DEICHER (11) im Sinne der sog. "immunologischen Sequenz" bei der Bildung spezifischer AK. Dies besagt, daß nach Antigen-Exposition die frühesten und noch relativ unspezifischen AK zu einem großen Teil der IgM-Klasse angehören, während einige Wochen später oder nach Zweitexposition vorwiegend AK der IgG-Klasse gebildet werden. In der Tat berichten mehrere Autoren von einer auf den IgM-Anstieg folgenden mäßiggradigen Vermehrung von IgG und z.T. auch IgA (1,4,6,87,90,91,136,146).

Qualitativ andere Ergebnisse finden sich nur in geringer Zahl: MARSTELLER et al. (88) sahen ein initial hohes IgG bei im weiteren Verlauf nur wenig ansteigendem IgM und IgA. VORLAENDER (24) berichtet von einem 3- bis 5fach erhöhten IgG bei normalem IgA und IgM. KINDLER et al. (135) und SCHUMACHER (103) betonen, daß ein gleichbleibend hohes IgG und IgM auf einen Übergang in ein chronisches Stadium hinweise.

Wie SCHUMACHER et al. (130) fanden auch wir eine signifikante Steigerung aller Immunglobuline ($p < 0,05$), so daß die Ig-Relationen unverändert blieben. In Übereinstimmung mit den meisten anderen Autoren (s.o.) überwiegt dabei auch bei uns relativ der IgM-Mittelwert.

Wenn wir auch das Ig-Verhalten nach Heilung einer AH nicht untersuchten, so gibt das fast identische Immunogramm von AH und CPH doch deutliche Hinweise, daß die fehlende Rückbildung erhöhter Immunglobuline im Verlauf einer AH den Verdacht auf eine chronische Verlaufsform lenken muß. Hier können wir den o.a. häufigen Befund des Schrifttums bestätigen (11,130).

4.12 Chronisch Persistierende Hepatitis

GLEICHMANN et al. (11,84), SCHUMACHER et al. (130), WILDHIRT (7) u.a. Autoren fanden bei CPH eine isolierte IgM-Vermehrung bei normalen oder nur gering erhöhten IgG und IgA. Aus der Tatsache, daß dieses Immunogramm nur für AH und CPH und nicht für andere Hepatopathien typisch sei, schließen sie auf die prognostische Bedeutung von im Anschluß an eine AH weiterbestehenden pathologischen Ig-Werten.

FEHER et al. (133) verzeichnen bei CPH neben dem hohen IgM auch einen IgA-Anstieg, MARSTELLER et al. (88) ein vermehrtes IgG bei mäßiger IgA-Regredienz. SAILER et al. (94) sahen außer einer verdoppelten IgM-Konzentration Anstiege auch von IgA und IgG. Diese Konstellation entspricht unseren Ergebnissen: eine signifikante Vermehrung aller Immunglobuline unter Vorherrschen von IgM; gleichermaßen fanden NILIUS et al. (90,91) ein der AH adäquates generell angehobenes Ig-Niveau. Damit erlaubt also die Ig-Bestimmung keine über die der Gammaglobulin-Messung hinausgehende Aussage.

Bei PRELLWITZ et al. (93), MONDORF et al. (150) und ZIMMERMANN et al. (134) zeigte sich in erster Linie IgG eleviert. VORLAENDER (24) und RÜSSLER et al. (35,69) berichten von Ig-Konzentrationen innerhalb oder nur unwesentlich außerhalb der normalen Streubreite.

4.13 Chronisch Aggressive Hepatitis

Übereinstimmend findet sich bei CAH im Schrifttum eine deutliche bis exzessive, jedenfalls signifikante und z.T. isolierte IgG-Vermehrung gegenüber den Normalwerten (3,7,24,26,29,43,63,83,84,88,91,103,130,140). Außerdem berichten die meisten Publikationen (66,69,87,88,150) von einem, wenn auch gegenüber IgG geringeren Anstieg von IgA und IgM; dabei sahen PRELLWITZ et al. (93) eine signifikante Korrelation zwischen IgG und IgA.

Diese Angaben werden durch unsere Untersuchung in Bezug auf das unter allen Kollektiven höchste IgG bestätigt. Jedoch sehen wir daneben in Übereinstimmung mit SAILLER et al. (94) ein relativ gleichwertig gesteigertes IgA; dieser Befund ergibt sich in der Literatur nur selten. Auf die Existenz eines deutlich erhöhten IgG/IgM-Quotienten weisen GLEICHMANN et al. (11), NILIUS et al. (90) und FUCIKOWA (140) hin: auch unsere Ergebnisse verzeichnen unter den Ig-Quotienten bei CAH ein signifikantes Anwachsen lediglich der IgG/IgM-Relation.

In der Literatur wird mehrfach das Auftreten unterschiedlicher Ig-Hauptverteilungsmuster bei CAH hervorgehoben (89, 91). So berichten MONDORF et al. (166) von zwei Konstellationstypen mit deutlich differierenden IgG- und IgM-Konzentrationen. Wir konnten keine derartigen Gruppierungen nachweisen.

Die Möglichkeit einer differentialdiagnostischen Abgrenzung zur CPH wird von den meisten der mit diesem Problem befaßten Autoren positiv beurteilt (63,69,140): entsprechend unseren Resultaten gelingt dies in der überwiegenden Zahl der Fälle mit den ausgesprochen hohen IgG-Konzentrationen (s.323). Unterschiedliche Angaben finden sich zur Wertigkeit von IgA und IgM.

4.14 Leberzirrhose

Es soll an dieser Stelle noch einmal auf die Inhomogenität der Zirrhosen hingewiesen werden. Sowohl die unterschiedliche Ätiologie (posthepatitisch, biliär, toxisch) als auch die Aktivität des Prozesses und das Ausmaß des Umbaus können für abweichende Ergebnisse der Ig-Bestimmungen im Schrifttum verantwortlich sein. Die Mehrzahl der Literaturangaben (5,7,81, 91,94,146,150) stimmt mit unseren Befunden überein: hohe IgG-Konzentrationen, welche die der CAH nicht erreichen - und ein exzessiv erhöhtes IgA. MARSTELLER et al. (88) sahen bei aktiver CI alle Immunglobuline vermehrt unter Vorherrschen von IgG, wohingegen die inaktive CI ein generell niedrigeres Ig-Niveau aufweise, das etwa dem bei CPH entsprechen soll. Nach NEUMAYR (89) kann die inaktive CI sogar mit normalem Immogramm einhergehen; ein derartiges Ergebnis, IgA wie auch IgG innerhalb des (M_{W+s})-Normbereiches, fand sich in unserem CI-Kollektiv nur in 2 von 40 Fällen.

NILIUS et al. (90) beschreiben ein bei allen CI-Formen gleichermaßen hohes IgA; IgG soll - vor allem bei der posthepatitischen CI - proportional dem Aktivitätsgrad eleviert sein. Hohe IgM-Spiegel sahen sie in 30 % der Fälle. Insgesamt finden sich unseren IgM-Konzentrationen vergleichbare Anstiege nur selten in der Literatur.

Der von NILIUS et al. (90) für CI als spezifisch bezeichnete hohe IgA/IgM-Quotient läßt sich in unserer Untersuchung auch noch bei beiden Formen der Fettleber nachweisen.

Unsere Folgerung, daß die Abgrenzung der CI von den anderen Hepatopathien mit Ausnahme der CAH durch die quantitativ vermehrten IgG- und IgA-Werte ohne Schwierigkeiten möglich ist, zeigt sich im Schrifttum bestätigt.

4.15 Fettleber_I

Es finden sich in der Literatur zum Verhalten der Immunglobuline bei F I weitgehend einheitliche Angaben. SAILER et al. (94), GLEICHMANN et al. (58,128) und SCHUMACHER et al. (29) sahen keinerlei signifikante Veränderungen im Immunogramm. NILIUS et al. (91) beschreiben hingegen ein mäßig angestiegenes Ig-Niveau. Entsprechend ergaben sich auch bei uns nur unwesentliche Abweichungen vom Referenzkollektiv.

4.16 Fettleber_II

Die Mehrzahl der Angaben des Schrifttums verzeichnet einen mit unseren Resultaten gut korrelierenden IgA-Anstieg: MARSTELLER (88), GLEICHMANN (58,128), SCHUMACHER (29). NILIUS et al. (91) beschreiben außerdem ein deutlich, SCHUMACHER et al. (130) ein nur mäßig erhöhtes IgG. BAUCH et al. (131) betonen, daß bei Fettleber mit zunehmendem IgG die Annahme einer reinen Verfettung unwahrscheinlicher werde. Dementsprechend ergab sich bei uns ein nur mäßig signifikant eleviertes IgG und IgM. SAILER (94) fand neben einer geringen IgM-Vermehrung noch einen IgA-Anstieg.

Das Mittelwerts-Immunogramm unserer Messungen (Abb. 4) ist mit den Resultaten der Literatur gut in Einklang zu bringen. Das gegenüber F I, AH und CPH bei etwa gleichem Ausgangsniveau

veau von IgG und IgM auffallend hohe IgA in unseren Untersuchungen ist nicht durch vermehrten Alkoholabusus (Abb. 7b) und wohl kaum durch die entzündliche Komponente allein erklärbar, denn weder AH noch CPH weisen eine gegenüber den anderen Immunglobulinen herausragende IgA-Elevation auf.

4.17 Alkohol und Immunglobuline

Nach fast einhelliger Aussage des Schrifttums (3,21,23,24,84, 91,126-128) geht die alkohol-toxisch bedingte Leberschädigung bzw. die durch zusätzlichen Alkoholabusus exazerbierte Hepatopathie mit einem IgA-Anstieg einher, der nach GLEICHMANN et al. (127) mit dem klinischen und morphologischen Grad der Erkrankung korreliert. Bei rein alkoholisch bedingter, nicht-entzündlicher Hepatose seien IgM und IgG vergleichsweise niedrig, sie könnten aber beim Hinzukommen entzündlicher Symptome ansteigen. GLEICHMANN et al. (58,128) und FEIZI (21) sehen in der IgA-Vermehrung weniger eine alkoholspezifische Auswirkung als vielmehr die Reaktion auf eine unspezifische toxische Leberparenchym-Schädigung.

MARSTELLER et al. (88) und SCHUMACHER et al. (103) fassen die IgA-Elevation bei Alkoholhepatosen als Leitsymptom auf; letztere fanden beim Hinzutreten einer entzündlichen Komponente außerdem erhöhte IgG- und IgM-Werte. Auch COBURG et al. (101) beschreiben bei Alkohol-Zirrhose eine IgG-Vermehrung bei allerdings relativ überwiegendem IgA-Anstieg (58,84). Nach NILIUS et al. (90) manifestiert sich ein hohes IgA bei 50 % der alkohol-toxischen Fettlebern wie auch bei biliären Erkrankungen.

Nur eine Minderzahl von Autoren berichtet von grundlegend anderen Untersuchungsergebnissen: FATEH-MOGHADAM et al. (4), NEUMAYR (89) und ZIMMERMANN et al. (134) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen alkoholischer und nichtalkoholischer CI, BONOMO et al. (10) sahen bei alkohol-toxischer CI im Vergleich zur posthepatitischen Form sogar niedrigere IgA- (und IgG-) Werte. Eine Elevation aller Immunglobuline bei Vorherrschen von IgM fanden BERENYI et al. (132).

In Bezug auf die CI können wir die Resultate der überwiegenden Zahl der Autoren bestätigen: IgA-Werte von über 450 mg%

sprechen für und Werte unter 350 mg% gegen eine alkohol-toxische CI (wahrscheinlicher Fehler jeweils ca. 15 %). Da sich für andere Hepatopathien in der Literatur nur wenige Angaben zum Problem Alkoholkonsum und Immunglobuline finden, lassen sich unsere Ergebnisse, die hier keine signifikanten Differenzen aufwiesen, nicht einordnen.

4.18 HBsAG und Immunglobuline

In der Literatur wird häufig auf unterschiedliche Immunogramme bei AH hingewiesen. So beschreiben mehrere Autoren (44,91,92, 121,137,138) bei infektiöser Hepatitis (IH) höhere und häufiger erhöhte IgM-Konzentrationen als bei Serumhepatitis (SH); andere (123,163) bestätigen dieses Ergebnis, erachten jedoch die differentialdiagnostische Bedeutung für gering. Lediglich SCHUMACHER et al. (130) und DUDLEY et al. (81) fanden zwischen IH und SH kein unterschiedliches Ig-Verhalten. Diese Angaben entsprechen unseren Untersuchungsergebnissen. Bei CPH sahen wir dagegen die in der Literatur für AH beschriebene signifikante IgM-Elevation der HBsAG-negativen gegenüber der HBsAG-positiven Untergruppe mit entsprechenden Veränderungen der Ig-Quotienten. Bei der CI ergibt sich unter dem Gesichtspunkt des HBsAG ein höheres IgA der HBsAG-negativen Gruppe mit folgerichtig niedrigerem IgG/IgA-quotienten.

Da somit bei CPH und CI die signifikanten Ig-Differenzen in Bezug auf HBsAG eine einheitliche Tendenz nicht erkennen lassen und bei AH Unterschiede nicht nachweisbar sind, muß eine Deutung unserer Resultate schwerfallen. Immerhin könnte bei CI eine differente Ätiologie in Betracht kommen, eine Interferenz mit der alkohol-positiven Gruppe besteht jedoch nicht. Im Schrifttum finden sich außer für AH nur wenige Ig-Untersuchungen zu dieser Fragestellung.

4.19 Mesenchym und Immunglobuline

In der Literatur wird immer wieder behauptet, daß die Immunglobuline die mesenchymale Aktivität und damit die Akuität entzündlicher oder immunologischer Prozesse reflektieren, dies unabhängig von der Art der Lebererkrankung. So soll vor allem IgG mit dem Ausmaß der mesenchymalen Reaktion korrelieren. Hierauf basiert die Annahme, daß die Immunglobuline in dem entzündlichen Leberinfiltrat gebildet würden (s.1.33). Das

Immunogramm erlaube also einen Einblick in die Beteiligung des Lebermesenchyms - entsprechend der Bedeutung des Enzymogramms bei der Beurteilung des Leberparenchyms (130).

So fanden BONOMO et al. (9), GLEICHMANN et al. (58,127), BAUCH et al. (131) und SCHUMACHER et al. (130) bei chronischen Hepatopathien eine signifikante Beziehung zwischen IgG und der Intensität der mesenchymal-entzündlichen Reaktion der Leber. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (37), NILIUS et al. (90) und NEUMAYR (89) erweitern diese Aussage auch auf IgA.

Zu diesem Problem können wir Ergebnisse nur in Bezug auf Fettleber und CPH beitragen. Bei der jeweils schwereren Form (F I - F II und CPH I - CPH II, s.3.29) fanden wir ein generell höheres Ig-Niveau gegenüber der leichteren, wobei sich signifikante Differenzen allerdings nur für IgA ergaben. Es scheint nach diesen - wenn auch wenig umfangreichen eigenen Untersuchungen - also eher IgA denn IgG als Parameter des mesenchymalen Geschehens in der Leber von Bedeutung zu sein.

4.2 Bedeutung der Immunglobuline bei Hepatopathien

Die meisten Autoren sind heute der Meinung, daß eine Aussage der Immunglobuline bezüglich der Differentialdiagnose von Hepatopathien nur im Zusammenhang mit klinischen Parametern möglich ist.

NILIUS et al. (90,129) weisen in einer diskriminanzanalytischen Studie darauf hin, daß - obwohl sich krankheitstypische Mittelwerts-Immunogramme finden - so doch differentialdiagnostisch verwertbare Trennwerte zwischen verschiedenen Patienten-Kollektiven sich nur bei wenigen Paarungen ergäben: nämlich bei AH und CAH, Fettleber und aktiver CI, AH und CI. Im Einzelfall werde eine Unterscheidung durch die hohe Streuung der Meßwerte in den ätiologisch und pathogenetisch wohl inhomogenen Kollektiven oft unmöglich gemacht. Hinzu komme eine individuell unterschiedliche Ig-Synthesefähigkeit. Die Bedeutung des Immunogramms zur Verlaufsbeobachtung und prognostischen Beurteilung sei größer als der Wert für eine differentialdiagnostische Abgrenzung. KINDLER et al. (87) fanden lediglich im Beginn der AH und im akuten Schub einer CAH den Signifikanzanalysen genügende Unterschiede und kommen zu einer ähnlichen Wertung.

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (37) hält aufgrund der fehlenden Leber- und Krankheitsspezifität die Ig-Bestimmung als Routine-suchmethode für ungeeignet. Desgleichen schränken GLEICHMANN et al. (128) die Aussagefähigkeit der Immunglobuline ein; allerdings sei eine Unterscheidung zwischen toxischer und primär entzündlicher Leberentzündung möglich.

SAILER et al. (94) sehen die Immunglobuline als einen guten Parameter der mesenchymalen Entzündungsreaktion an. Sie betonen insbesondere ihren Wert bei Verlaufskontrollen. Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse der Literatur führen sie auf die der Gruppierung zugrunde liegenden uneinheitlichen morphologischen, klinisch-chemischen und klinischen Kriterien zurück. Ebenso weisen SCHUMACHER et al. (103,130) in diesem Zusammenhang auf die ungenügende Differenzierung des Krankengutes und auf methodische Unterschiede als Ursache der uneinheitlichen Untersuchungsergebnisse im Schrifttum hin. Jedoch fanden sie im Immunogramm chronischer Hepatopathien ausgesprochen charakteristische Befunde: so ergab in einer Blindstudie (130) die Zuordnung von Patienten zu verschiedenen Krankheitsgruppen allein nach dem Immunogramm eine hohe Koinzidenzrate mit der Einordnung nach dem histologischen Bild.

Unsere Ergebnisse lassen eine derart optimistische Beurteilung der Wertigkeit der Immunglobuline nicht zu. Hier ist vor allem die große Streubreite der Stichproben aller Kollektive anzuführen, die in einer erheblichen Überschneidung der (MW $\pm$ s)-Bereiche resultiert (Abb. 4). Die schon physiologischerweise hohen Variationskoeffizienten des Normalkollektivs (20 % bis 37 %) sind bedingt durch individuelle Differenzen, wie Lebensalter (82), Geschlecht (11,49) und möglicherweise Tages-schwankungen oder Schwankungen über längere zeitliche Bereiche oder interkurrente Infekte ohne klinische Manifestation. Methodische Fehler stehen nach unseren Untersuchungen und entsprechend dem Schrifttum zurück.

Da der Informationsgehalt des Immunogramms im Einzelfall nur bei wenigen Hepatopathien über den des Serumelektropherogramms (Gammaglobulin-Konzentration) hinausgeht, ist die Indikation zur Bestimmung der Immunglobuline, obwohl einfach durchführbar, zu beschränken auf die Sicherung der Diagnose einer CAH und CI sowie deren Abgrenzung gegenüber den anderen untersuchten Hepatopathien.

5. Zusammenfassung =====

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung der Serumkonzentrationen der Immunglobuline G, A, M bei verschiedenen Lebererkrankungen als differentialdiagnostische Parameter sowie im Hinblick auf Pathogenese und Verlauf untersucht. Die Immunglobuline wurden bei 204 Patienten mit histologisch gesicherter Hepatopathie sowie bei 110 Lebergesunden mittels der kadialen Immundiffusion quantitativ bestimmt. Es wurden die Reproduzierbarkeit und durch Verdünnungstests die Empfindlichkeit der Methode geprüft. Ferner wurden die Seren mit Überwanderungselektrophorese und/oder radioimmunologisch auf Hepatitis B-Assoziiertes Antigen (HBsAG) untersucht. Zudem erfolgte eine Unterteilung des Krankengutes in Gruppen mit und ohne Alkoholabusus.

1. Im Einzelfall sprechen IgG-Konzentrationen von über 2000 mg% für die Diagnose einer Chronisch Aggressiven Hepatitis oder Zirrhose und gegen alle anderen Kollektive incl. Normalkollektiv. Auch IgA-Konzentrationen von über 330 mg% weisen deutlich auf eine Chronisch Aggressive Hepatitis oder Zirrhose hin und schließen eine Fettleber I, leichte Chronisch Persistierende Hepatitis oder einen Normalbefund aus. Diskriminanzanalytisch verwertbare Trennwerte lassen sich also nur für Chronisch Aggressive Hepatitis und Zirrhose angeben, selbst wenn auch die anderen Krankheitsbilder z.T. typische Mittelwerts-Immunoogramme zeigen und statistisch signifikante Differenzen untereinander aufweisen. Statistisch signifikante Differenzen aller 3 Immunglobuline fanden sich bei folgenden Vergleichspaaren ($p < 0,05$): Zirrhose gegen a) Fettleber I, b) Fettleber II, c) Chronisch Persistierende Hepatitis; Chronisch Aggressive Hepatitis gegen Fettleber I; alle Kollektive (außer Fettleber I) gegen Normalkollektiv. Signifikante Differenzen von 2 Immunglobulinen bestehen bei Akuter Hepatitis gegenüber a) Zirrhose und b) Fettleber I und c) Chronisch Aggressiver Hepatitis; außerdem bei Chronisch Aggressiver gegenüber Chronisch Persistierender Hepatitis. Ein für diese Kollektive nachgewiesenes differentes Immunglobulin-Verhalten war jedoch im Einzelfall mit Ausnahme von Zirrhose und Chronisch Aggressiver Hepatitis nicht belegbar.

2. Signifikante Unterschiede zeigen bei vielen Vergleichspaaren die aus den Immunglobulinkonzentrationen untereinander gebildeten Quotienten. Einzelbestimmungen scheinen jedoch wegen der hohen Variationskoeffizienten ohne diskriminanzanalytischen Wert.
3. Beim Vergleich HBsAG-positiver und -negativer Stichproben eines jeden Kollektivs fanden sich bei der HBsAG-negativen Chronisch Persistierenden Hepatitis ein signifikant höheres IgM und bei der HBsAG-negativen Zirrhose ein höheres IgA. Andere Kollektive zeigten keine Korrelation zwischen Immunglobulinen und HBsAG. Insbesondere ist auf dieser Basis keine Differenzierung der Akuten Hepatitis in Infektiöse und Serum-Hepatitis möglich.
4. Chronische Alkoholiker weisen gegenüber Patienten ohne Alkoholmißbrauch nur innerhalb des Zirrhose-Kollektivs ein signifikant höheres IgA auf. Eine Beziehung zwischen Alkohol und HBsAG-Nachweis ergibt sich dabei nicht. Bei den anderen Kollektiven fanden sich unter diesem Aspekt keine Unterschiede.
5. Akute Hepatitis und Chronisch Persistierende Hepatitis zeigen ein analoges Immunogramm. Eine Abgrenzung ist hierdurch also nicht möglich. Ein im Anschluß an eine Akute Hepatitis unverändert hohes Niveau aller Immunglobuline spricht für eine Chronifizierung. Im Rahmen der Verlaufskontrolle einer Akuten Hepatitis ist also die Immunglobulin-Bestimmung der Serumelektrophorese nicht überlegen.
6. Ausdruck zunehmender entzündlicher Aktivität eines Leberprozesses ist nach den eigenen Untersuchungen eher ein relativer IgA- als ein IgG-Anstieg.

Tabelle 1

Prüfung der Reproduzierbarkeit der Methode durch mehrfache Messung identischer Serien. Eigene Ergebnisse im Vergleich mit dem Schrifttum.

Hersteller	IgG	IgA	IgM	Statistischer Vergleichswert
(BEHRING-Werke)	820	155	107	Sollwert (mg%) nach Angaben des Herstellers
Eigene Ergebnisse	25 799 72 9,1	26 153 8 5,2	26 110 10 9,3	n Mittelwert (mg%) Standardabweichung (mg%) Variationskoeffizient (%)
MANCINI et al. (14)	ca. 5	ca. 5	ca. 10	Variationskoeffizient (%)
NORBERG (50)	4,5	4,2	5,4	Variationskoeffizient (%)
KANZOW u. ROSENKLANZ (13)	9,4	9,9	4,6	Variationskoeffizient (%)
GRABNER et al. (49)	4,7 6,0	3,0 5,2	5,1 7,9	Variationskoeffizient (%) bei Prüfung innerhalb einer Untersuchungsreihe Variationskoeffizient (%) bei Prüfung an verschiedenen Tagen
MONDORF (166)		5 bis 10		Variationskoeffizient (%)
SCHUEURLEN (8)		10 bis 15		mittlerer Fehler (%)
BEHRING-Werke (165)		5 bis 7,5		Variationskoeffizient (%)

Tabelle 2

Vergleich der erwarteten und gemessenen Ig-Konzentrationen im Verdünnungstest (Verdünnung 2:1 mit 0,9 %iger NaCl)

Ig	Nr.	Erwartete Konzentration (mg%)	Gemessene Konzentration (mg%)	Differenzbetrag (Relativ-%)
G	1	1 910	1 920	+ 0,5
	2	1 910	2 000	+ 4,7
	3	1 760	1 660	- 5,7
	4	1 750	1 700	- 2,9
	5	1 510	1 500	- 0,7
	6	1 470	1 480	+ 0,7
	7	1 430	1 480	+ 3,5
	8	1 390	1 360	- 2,2
	9	1 190	1 220	+ 2,5
	10	1 120	1 220	+ 8,9
A	11	353	344	- 2,5
	12	315	336	+ 6,7
	13	307	318	+ 3,6
	14	306	306	0,0
	15	290	288	- 0,7
	16	289	282	- 2,4
	17	287	268	- 6,6
	18	287	308	+ 7,3
	19	279	240	- 14,0
	20	253	238	- 5,9
M	21	453	440	- 2,0
	22	452	420	- 7,1
	23	373	376	+ 0,8
	24	362	358	- 1,0
	25	334	358	+ 7,2
	26	330	310	- 6,1
	27	310	326	+ 5,2
	28	260	248	- 4,6
	29	251	248	- 1,2
	30	222	248	+ 11,7

Ergebnisse von 26 Autoren über Ig-Normalwerte und normale Ig-Quotienten im Vergleich mit den eigenen Resultaten. Wenn keine abweichenden Angaben, sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung aufgeführt.

Autor/Nr. des Literaturverz.	Jahr	n	Normalkollektiv	IgG (mg%)	IgA (mg%)	IgM (mg%)	IgG/IgA	IgG/IgM	IgA/IgM	Hersteller ^{a)}
DUDLEY	(81)	1973	50 Blutspender	MW+2s: 580-1650						
FAHEY	(47)	1965	20 gesunde Adulte	1240± 220	280± 70	123± 35				H
FEIZI	(21)	1968	37 Blutspender	1700	334	75				Autoren
FINGER	(82)	1973	38 20-40 j. Gesunde	1156± 70	205± 20	140± 11				H
GLEICHMANN	(84)	1967	50 Blutspender	1243± 247	254± 111	178± 52	5,6± 2,3			H
GLEICHMANN	(83)	1968	140 Blutspender	1180± 230	240± 90	150± 70	5,6± 2,0			B
GRABNER	(49)	1972	79 gesunde Adulte	1256± 178	247± 47	130± 45	5,3± 1,4	10,7± 3,5	2,1± 0,8	B
GROSSMANN	(85)	1967	10 Blutspender	1500± 300	275± 90	123± 35				H
HELPERICH	(162)	1971	153 Blutspender	1132± 204	197± 88	110± 36				H
HERSTELLER (BEHRING-WERKE)	(165)			1250	210	Mann 125 Frau 160				H
JOHANSSON	(86)	1968		1323	158	88				B
KANZOW	(13)	1967	40 Blutspender	1650± 205	495± 156	233± 62				B
KINDLER	(87)	1970		MW+2s: 611-1571	98-238	57- 77				ohne Angabe
MARSTELLER	(88)	1971	200 Blutspender	950	114	105				ohne Angabe
NEUMAYR	(89)	1971	43 Normalpersonen	1186± 46	210± 15	160± 10				B
NILNIUS	(90)	1973	50 Blutspender	810	167	124				Autoren
NILNIUS	(91)	1973	54	863	188	131	4,9	6,5	1,7	Autoren

Autor/Nr. des Literaturverz.	Jahr	n	Normalkollektiv	IgG (mg%)	IgA (mg%)	IgM (mg%)	IgG/IgA	IgG/IgM	IgA/IgM	Hersteller ^{a)}
NORBERG	(50)	1967	370 Normalpersonen u. adulte Blutspender	204	74					ohne Angabe
PETERS	(92)	1971	50 Blutspender	MW±2s: 770-1130	80-200	90-170				Fa. MELPAR und B und H
PRELLWITZ	(93)	1973		MW±2s: 960-1200	95-200	75-180				ohne Angabe
RÖSSLER	(35)	1970	40	1326± 345	227± 79	156± 66				ohne Angabe
SAILER	(94)	1973	79	1256± 178	247± 47	130± 45	5,1	10,2	2,0	H
SCHNEIDLEBAUR	(5)	1973		MW±2s: 900-1200	180-230	130-180				B
STIESS	(163)	1973	70 20-30 j. Blutspender	1169± 213		145± 43				ohne Angabe
VORLAENDER	(24)	1969		MW±2s: 1000-1800	180-400	80-170				ohne Angabe
WIHSTUTZ	(95)	1971	16- 28 Adulte	1400± 350	180± 70	134± 60				H
EIGENE ERGEBNISSE in Zusammenarbeit mit	1972	110	MW±s Variat.-Koeff. (%)	1342± 264 19,7	218± 80 37	145± 53 36,5	6,9± 2,8 41	10,5± 4,5 43	1,7± 0,8 47	B
gesundes Klinik- personal			MW±2s Standardfehler des Mittelwerts Varianzbreite	784-1900 26,6	58-378 7,6	16-256 5,7	1,3-12,5	1,1-19,9	0,7-2,7	
				520-2000	82-440	62-294	2,5-16,7	3,1-26,0	0,3-3,8	

a) Hersteller von Standardseren und Diffusionsplatten
H = Fa. HYLAND, B = Fa. BEHRING

b) MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

Tabelle 4

Mittelwert und Standardabweichung ($\overline{MW} \pm s$) in mg% und Anzahl (n) der Patienten von Krankengruppen und Normalkollektiv

	n	IgG	IgA	IgM	IgG/IgA	IgG/IgM	IgA/IgM
F I	27	1 435 $\pm$ 272	254 $\pm$ 103	140 $\pm$ 70	6,6 $\pm$ 2,9	12,8 $\pm$ 7,3	2,3 $\pm$ 1,6
F II	20	1 564 $\pm$ 325	364 $\pm$ 149	176 $\pm$ 7,9	5,0 $\pm$ 2,2	10,3 $\pm$ 4,0	2,5 $\pm$ 1,6
CPH I	22	1 521 $\pm$ 295	230 $\pm$ 109	166 $\pm$ 93	8,2 $\pm$ 4,2	11,9 $\pm$ 5,9	1,8 $\pm$ 1,5
CPH II	25	1 555 $\pm$ 418	299 $\pm$ 109	215 $\pm$ 124	6,0 $\pm$ 3,3	10,4 $\pm$ 7,3	2,3 $\pm$ 2,2
CPH _{gesamt}	47	1 540 $\pm$ 361	267 $\pm$ 113	192 $\pm$ 112	7,0 $\pm$ 3,9	11,1 $\pm$ 6,7	2,1 $\pm$ 1,9
CAH	20	2 671 $\pm$ 531	436 $\pm$ 224	236 $\pm$ 127	7,3 $\pm$ 3,2	14,5 $\pm$ 7,9	2,2 $\pm$ 1,1
AH	50	1 653 $\pm$ 475	270 $\pm$ 109	199 $\pm$ 93	7,3 $\pm$ 3,7	10,2 $\pm$ 6,2	1,8 $\pm$ 1,5
GI	39-40	2 450 $\pm$ 710	498 $\pm$ 224	242 $\pm$ 133	5,8 $\pm$ 3,2	13,4 $\pm$ 8,7	2,5 $\pm$ 1,3
Normal- kollektiv	110	1 342 $\pm$ 264	218 $\pm$ 80	145 $\pm$ 53	6,9 $\pm$ 2,8	10,5 $\pm$ 4,5	1,7 $\pm$ 0,8

Hypergammaglobulinämie bei diesem Krankheitsbild ist also absolut gesehen vorwiegend durch die IgG-Fraktion bedingt, wohingegen relativ der IgA-Anstieg stärker ausgeprägt ist.

Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, daß IgG-Werte über 2000 mg% in hohem Maße für das Vorliegen einer CAH oder CI sprechen. Als deutlicher Hinweis auf eine CI gilt zudem ein IgA über 330 mg%. Diese Parameter lassen eine Abgrenzung der CI gegenüber F I, F II, AH, CPH und dem Normalkollektiv mit 80-90 %iger Sicherheit zu. CI-Patienten mit sowohl IgG- als auch IgA-Konzentrationen innerhalb des jeweiligen (MW $\pm$ s)-Bereiches des Normalkollektivs fanden sich nur in 2 von 40 Fällen; für IgG allein gilt dies lediglich in 4 von 40 Patienten.

3.25 Fettleber_I

Die nicht durch eine entzündliche Reaktion komplizierte Fettleber weist außer einem gegenüber dem Normwert leicht signifikant erhöhten IgA/IgG-Quotienten keine deutlichen Veränderungen des Immunogramms auf (Tab. 6, Abb. 5). Die F I verhält sich daher im Vergleich zu anderen Patienten-Kollektiven wie die Referenzgruppe (Tab. 6,8).

3.26 Fettleber_II

Die F II zeigt ein gegenüber der F I qualitativ ähnliches Mittelwert-Immunogramm (Abb. 4) auf einem allerdings höheren Gesamtniveau. Auffällig ist das im Vergleich zu allen Kollektiven außer CI und CAH signifikant elevierte IgA (Tab. 5, Abb. 5), so daß sich ein hoher IgA/IgM- und ein niedriger IgG/IgA-quotient ergeben; letzterer, obwohl die IgG-Konzentration - wenn auch geringer - signifikant über dem Normalwert liegt. Das ebenfalls elevierte IgM (MW = 21 % über Normalniveau) entspricht keiner signifikanten Erhöhung der Einzelwerte.

3.27 Alkohol und Immunglobuline (Abb. 6a-c, 7a-c, Tab. 9)

Ein signifikant unterschiedliches Ig-Verhalten in Bezug auf Alkoholabusus war in unseren Untersuchungen bei F I und F II, CPH und CAH nicht nachweisbar. Im Gegensatz zu vielen Berichten der Literatur fand sich bei der Fettleber - erfahrungsge-

mäß häufig alkoholtoxisch bedingt - eine auffallend gute Übereinstimmung der IgA-Mittelwerte und -Kollektive beim Vergleich von alkoholpositiver und -negativer Untergruppe (Abb. 7, Tab. 9). Eine Tendenz zu IgA-Vermehrung besteht bei CPH und CAH (höhere Mittelwerte der jeweils alkoholpositiven Gruppe), jedoch ohne signifikante Differenzen der Stichproben (Tab. 9).

Anders die Resultate bei CI: hier geht das alkoholpositive Kollektiv mit signifikant höherem IgA und entsprechend niedrigerer IgG/IgA-Relation einher. So überschreiten 16 von 21 IgA-Werten bei Alkoholikern mit CI einen Trennwert von 400 mg%, aber nur 4 von 17 der Nicht-Potatoren mit dieser Erkrankung. Parallel zu IgA findet sich hier ein - wenn auch geringer signifikant elevierter IgM-Wert.

3.28 Hepatitis-Assoziiertes Antigen (HBsAG) und Immunglobuline

(Abb. 5,8, Tab. 10)

Unsere Untersuchungen führten zu nur uncharakteristischen Differenzen im Immunogramm von HBsAG-positiven und -negativen Seren eines jeden Krankheitsbildes. So weist die HBsAG-negative CPH (47 % der CPH-Patienten fielen in diese Gruppe) gegenüber der -positiven Gruppe einen signifikant erhöhten IgM-Spiegel mit entsprechenden Veränderungen der Ig-Relationen auf. Bei der HBsAG-negativen CI war ein erhöhtes IgA mit folgerichtig niedrigerem IgG/IgA-Quotienten nachweisbar. Eine zufällige Relation zwischen HBsAG und Alkoholanamnese fand sich bei CI nicht.

3.29 Leberparenchym und Immunglobuline

Wir sahen zwischen zwei, nach dem Grad der histologischen Veränderungen differenzierten Untergruppen der CPH, einer geringgradigen ("CPH I") und hochgradigen ("CPH II") Form, signifikante Ig-Abweichungen nur in Bezug auf IgA (Tab. 7). So geht die schwere Form mit höherem IgA und entsprechend erniedrigter IgG/IgA-Relation einher. Da beide Gruppen gleich viele Patienten mit Alkoholanamnese enthielten, kann dieser Faktor für den IgA-Anstieg nicht verantwortlich sein. Außerdem bestehen bei CPH II höhere IgM- und IgG-Mittelwerte. Die gleiche Tendenz zeigt sich beim Vergleich der Immunogramme von F I

Tabelle 7

Signifikanztest (Symbole wie Tab. 5)

	Ig	n ₁	CPH					AH					Normalkollektiv				
			n ₂	T ₁	T ₂	P	Sig.	n ₂	T ₁	T ₂	P	Sig.	n ₂	T ₁	T ₂	P	Sig.
CI	G	40	47	5707	1321	6,36	Sa	50	2518,5	1576,5	5,67	Sa	110	5054	6271	8,64	Sa
	A	39		2317	1424	5,38			2423,5	1581,5	5,53	Sa		4699	6476	7,66	
	M	40		1959,5	1868,5	1,70	NS		1977,5	2117,5	1,28	NS		3975	7350	4,06	Sb
	G/A	39		1508	2233	1,64	NS		1500,5	2504,5	2,10	Sb		2300,5	8874,5	2,70	
	G/M	40		1922,5	1905,5	1,38	NS		2079	2016	2,10			3316,5	8008,5	1,26	
	A/M	39		1737	1737	2,67	Sa		2150	1855	3,27			3767	7412	3,62	

	Ig	n ₁	Normalkollektiv				Sig.
			n ₂	T ₁	T ₂	P	
CPH	G	47	110	4581	7822	3,33	Sa
	A			4401	8002	2,64	
	M			4197	8224	1,79	NS
	G/A			3632,5	8870,5	0,69	
	G/M			3589,5	8813,5	0,47	NS
	A/M			3509	8894	0,73	

	Ig	n ₁	CPH II				Sig.
			n ₂	T ₁	T _L	T _R	
CPH I	G	22	25	519	449	607	NS
	A			433,5			Sb
	M			468			NS
	G/A			646,5			Sa
	G/M			588			NS
	A/M			502			NS

Tabelle 8
Signifikanztest (Symbole wie Tab. 5)

	IG	n ₁	CPH					AH					Normalkollektiv					
			n ₂	T ₁	T _L	T _R	Sig.	n ₂	T ₁	T _L	T _R	Sig.	n ₂	T ₁	T _L	T _R	P	Sig.
CAH	G	20	47	1114,5	558	802	Sa	50	1134,5	582	838	Sa	110	2416	6230	7,01		Sa
	A			941			Sa		990,5			Sa		2136	6509	5,26		Sa
	M			773,5			NS		767			NS		1783,5	6731,5	3,06		Sa
	G/A			747,5			NS		735			NS		1380,5	7134,5	0,45		NS
	G/M			309,5			Sa		900,5			Sa		1600	6915	1,87		Sa
	A/M			771,5			NS		858			Sa		1553,5	6961,5	1,57		NS

	Ig	n ₁	F I					F II					CI					
			n ₂	T ₁	T _L	T _R	Sig.	n ₂	T ₁	T _L	T _R	Sig.	n ₂	T ₁	T _L	T _R	Sig.	
CAH	G	20	27	744	402	558	} Sa	20	596,5	348	472	Sa	40	717	504	716	716	Sa
	A			639					456			NS	39	530,5	496	704	704	NS
	M			610					461			NS	40	594	504	716	716	NS
	G/M			514			} NS		505,5			Sa	39	730,5	477	723	723	Sa
	G/A			514					465			NS	40	660,5	504	716	716	NS
	A/M			484,5					395,5			NS	39	548,5	496	704	704	NS

Tabelle 9

Signifikanztest zwischen Patienten mit und ohne Alkoholabusus einer jeden Krankengruppe

T : Rangsumme der Alkohol-positiven Gruppe

T_L, T_R: Untere (T_L) und obere (T_R) Signifikanzschranke bezogen auf Alkohol-positive Gruppe

Sig. : Signifikanz - NS: Nicht signifikant unterschieden

- Sa: Stichproben des Alkohol-positiven Kollektivs signifikant größer

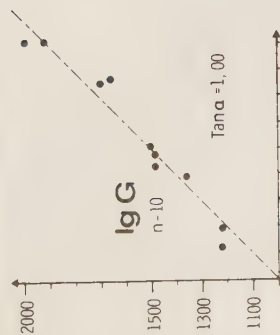
- Sb: Stichproben des Alkohol-negativen Kollektivs signifikant größer

n : Anzahl der Stichproben des jeweiligen Kollektivs

		Alkohol-positiv				Alkohol-negativ			T _L	T _R	Sig.
		n	MW mg%	s mg%	T	n	MW mg%	s mg%			
F I	G	13	1449	238	161	13	1385	285	142	209	NS
	A		249	103	171		248	102			
	M		150	87	169		135	51			
	G/A		6,7	3,4	161,5		6,7	2,4			
	G/M		11,8	5,6	171		12,9	8,6			
	A/M		2,2	1,3	175		2,2	1,6			
F II	G	12	1561	320	109	6	1651	390	95	133	NS Sb NS
	A		365	177	111,5		370	125			
	M		204	77	128,5		149	65			
	G/A		5,1	2,3	114		5,1	2,3			
	G/M		8,6	3,4	93,5		12,1	3,5			
	A/M		2,1	1,6	101,5		3,1	1,7			
CPH	G	11	1543	524	238	33	1522	311	185	310	NS
	A		293	98	297		246	111			
	M		191	112	248		199	116			
	G/A		5,8	2,6	196		7,6	4,2			
	G/M		11,7	8,1	260		10,4	5,8			
	A/M		2,5	2,6	290		1,7	1,4			
CAH	G	10	2791	580	118,5	9	2455	390	79	121	NS
	A		509	282	115,5		345	86			
	M		250	137	103		228	129			
	G/A		7,0	3,8	87,5		6,7	2,1			
	G/M		14,2	7,7	104		14,5	8,9			
	A/M		2,5	1,4	113,5		2,1	1,1			
CI	G	21	2611	699	475	18	2315	691	360	480	NS
	A		611	224	531	17	362	140	352	467	Sa
	M		279	140	488,5	18	200	116	360	480	Sa
	G/A		4,7	1,8	316	17	7,2	4,0	352	467	Sb
	G/M		11,2	5,6	371,5	18	16,5	10,9	360	480	NS
	A/M		2,6	1,3	429,5	17	2,4	1,4	352	467	NS

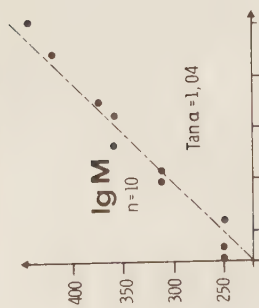
Abb. 1

Gefundene Konzentration (mg%)



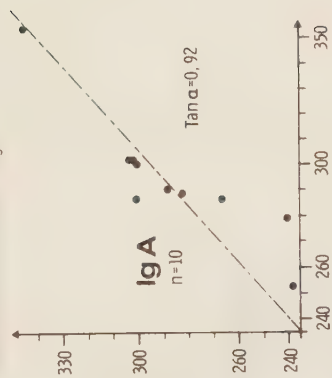
Erwartete Konzentration (mg%)

Gefundene Konzentration (mg%)



Erwartete Konzentration (mg%)

Gefundene Konzentration (mg%)



Erwartete Konzentration (mg%)

Richtigkeitskontrolle quantitativer Immunglobulin-Bestimmungen mit Angabe des Regressions Koeffizienten

Abb.2 Histogramm der Immunglobuline zum Nachweis der Normalverteilung

Gesamtpopulation 110

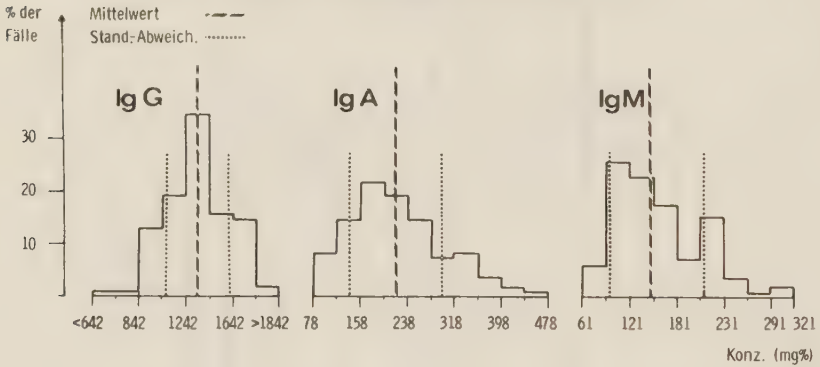
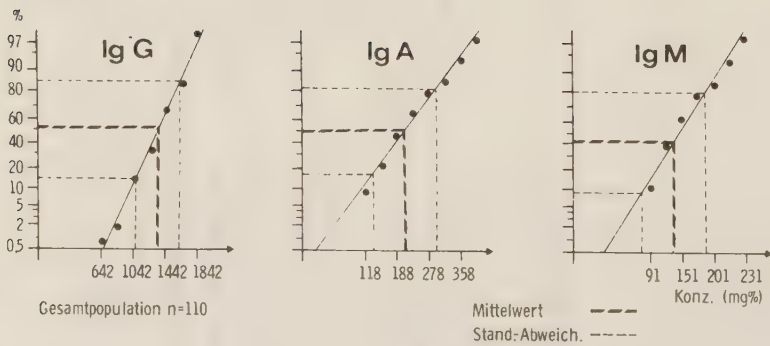


Abb.3



Normalverteilung der Immunglobuline: Konzentration und prozentuale Häufigkeit auf Wahrscheinlichkeitspapier

Abb. 4

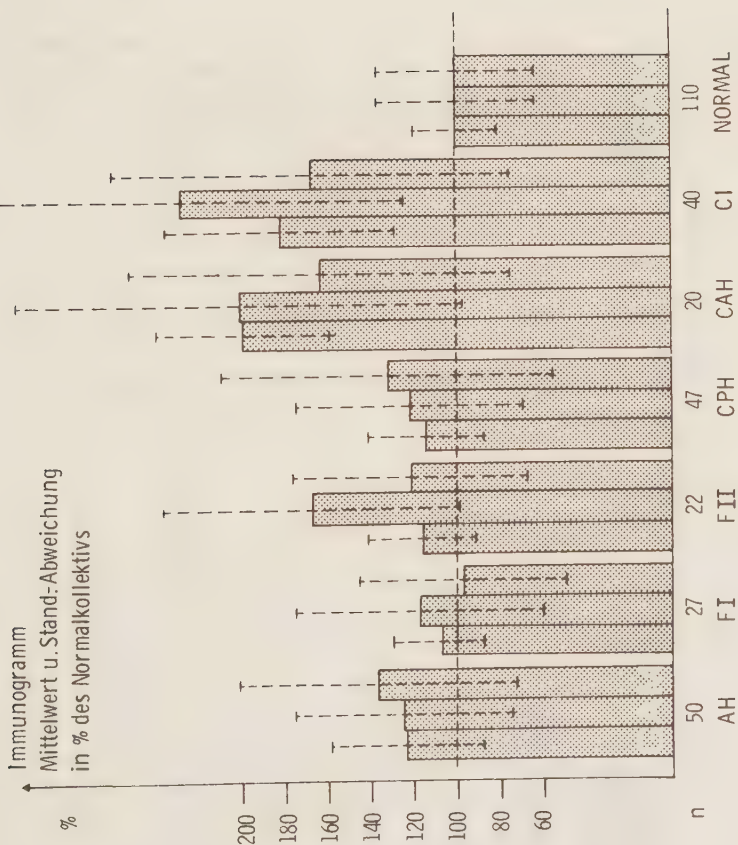
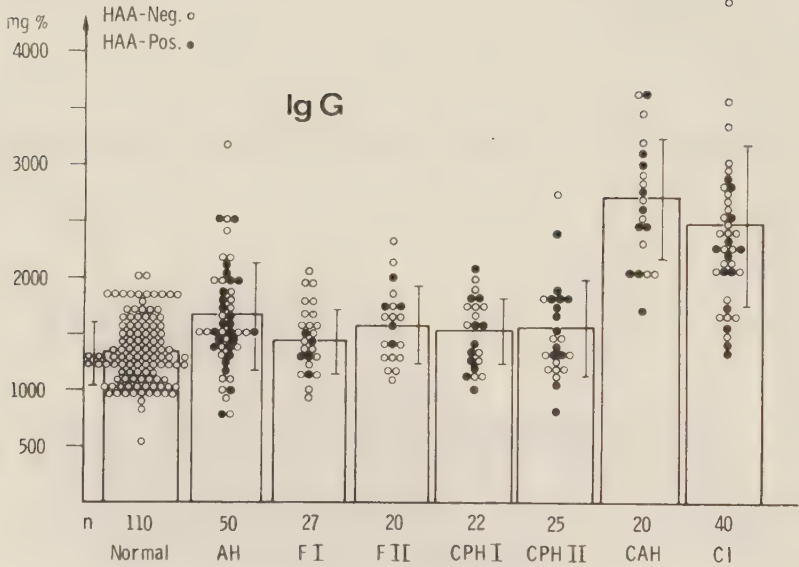
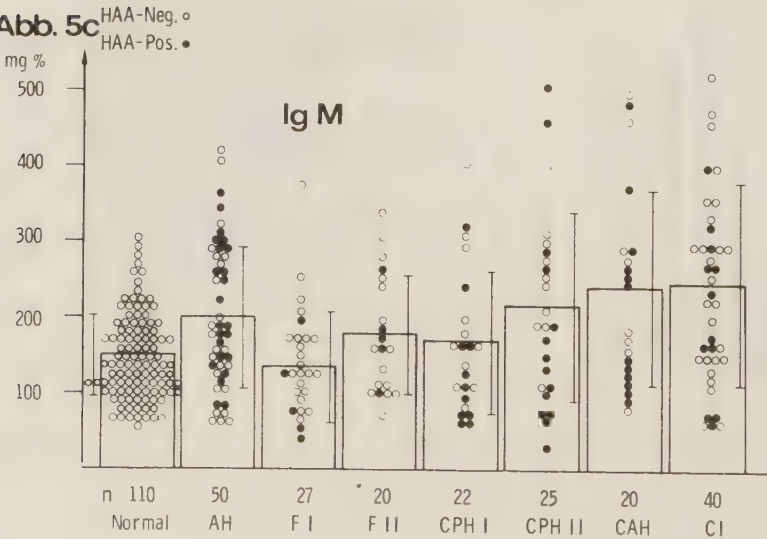


Abb. 5a



Ig G im Vergleich bei HAA-Positiver und HAA-Negativer Patientengruppe

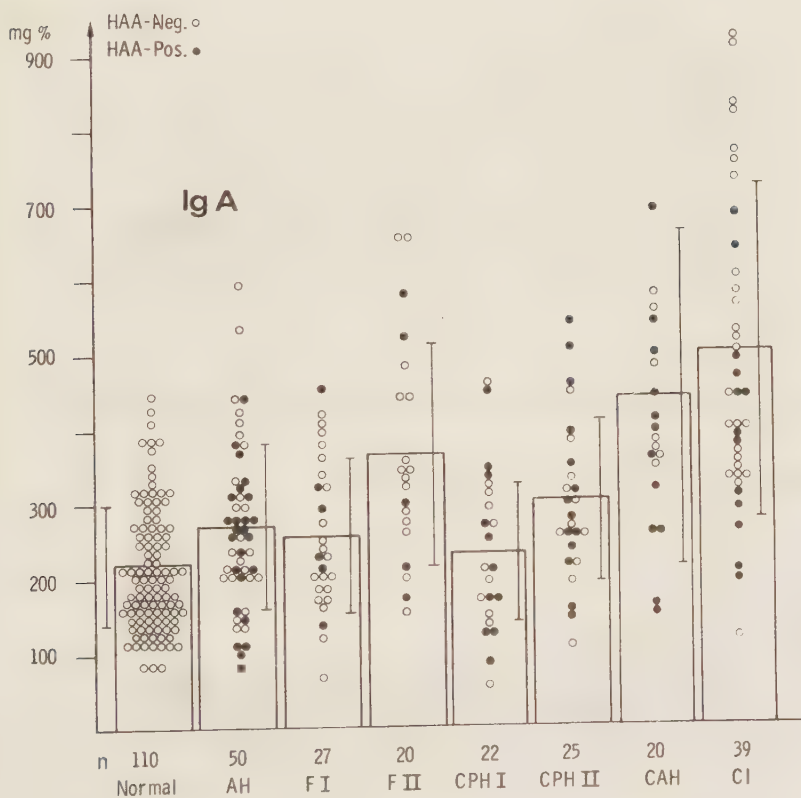
Abb. 5c



Ig M im Vergleich bei HAA-Positiver und HAA-Negativer Patientengruppe

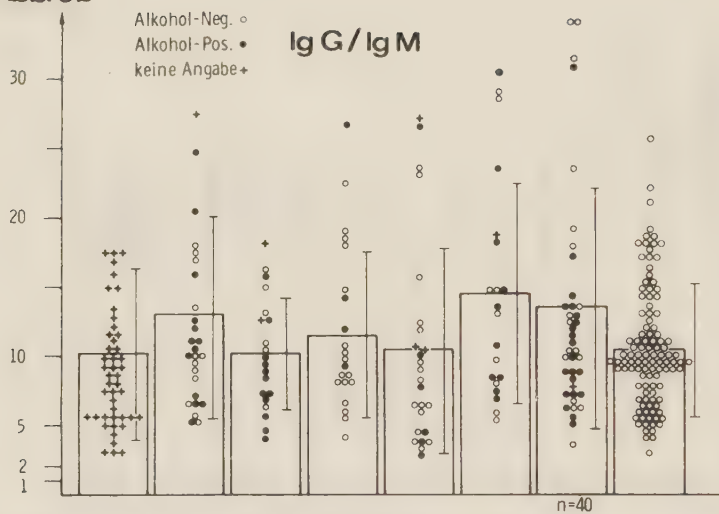
(1195) $\uparrow$ $\circ$

Abb. 5b



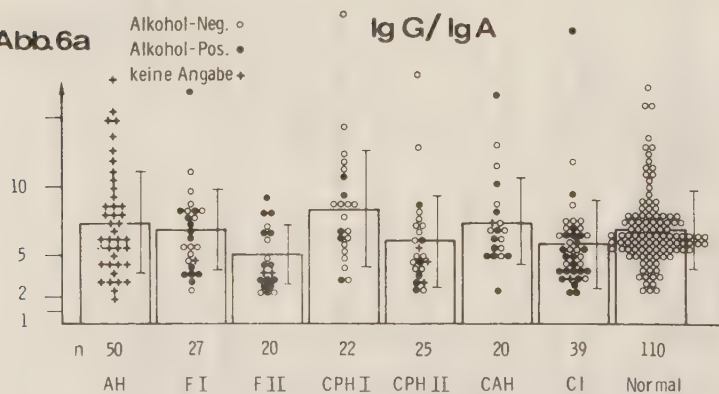
Ig A im Vergleich bei HAA-Positiver und HAA-Negativer Patientengruppe

Abb. 6b



Ig G/Ig M-Quotient im Vergleich von Alkohol-Positiver und Alkohol-Negativer Patientengruppe

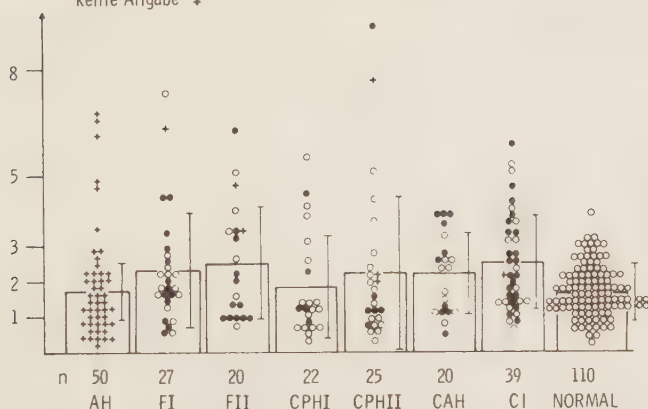
Abb. 6a



Ig G/Ig A-Quotienten im Vergleich von Alkohol-Positiver und Alkohol-Negativer Patientengruppe

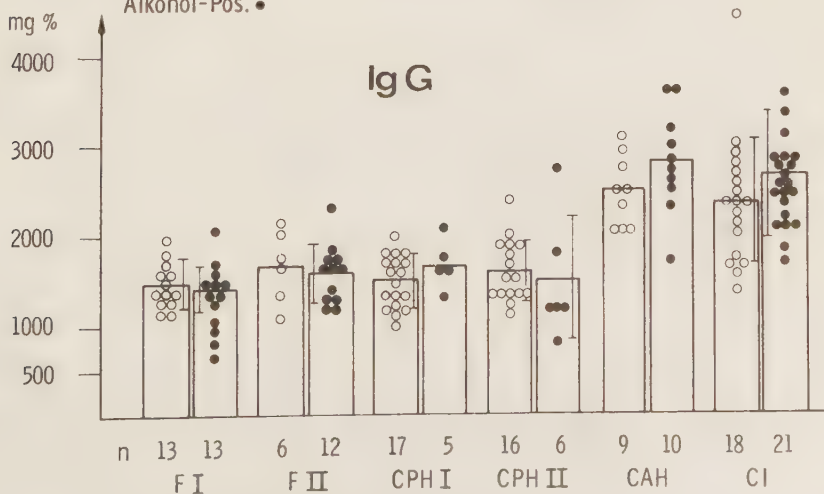
Abb. 6c Alkohol-neg. ○
Alkohol-pos. ●
keine Angabe +

Ig A / Ig M



Ig A / Ig M-Quotient im Vergleich von Alkohol-pos. und Alkohol-neg. Patientengruppe

Abb. 7a Ig G
Alkohol-Neg. ○
Alkohol-Pos. ●



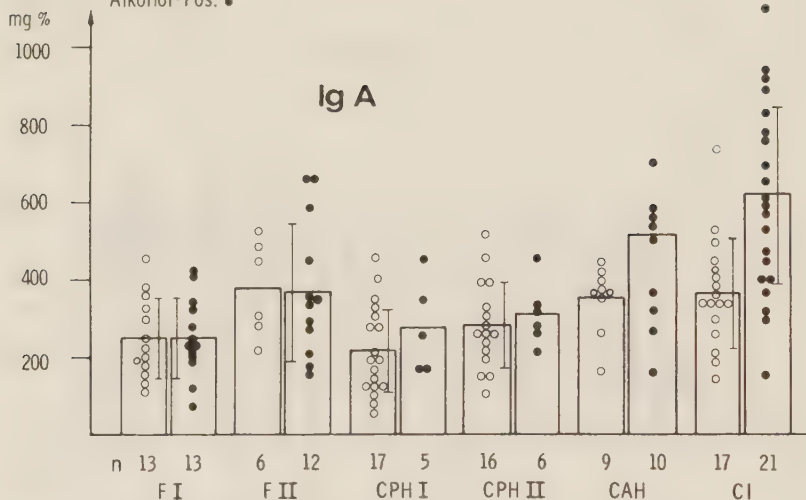
Ig G im Vergleich bei Alkohol-Positiver
und Alkohol-Negativer Patientengruppe

Abb. 7b

Ig A

Alkohol-Neg. ○

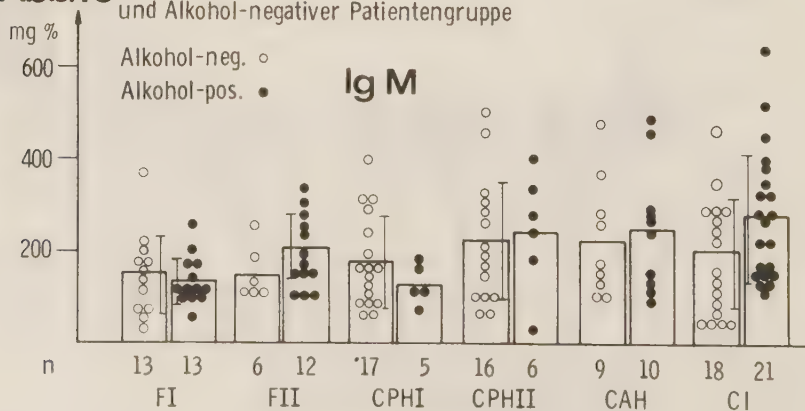
Alkohol-Pos. ●

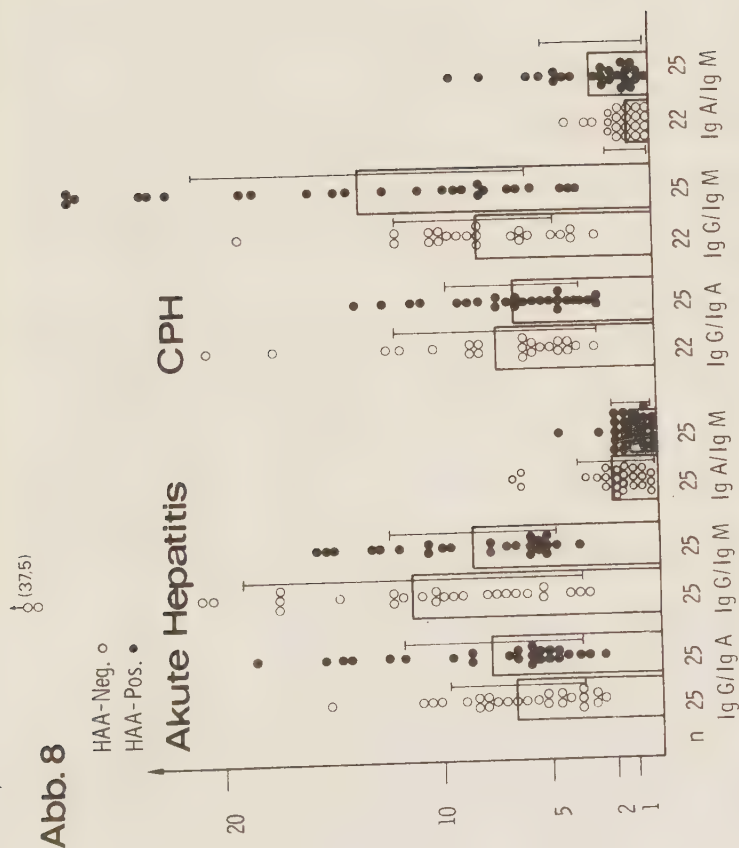


Ig A im Vergleich bei Alkohol-Positiver
und Alkohol-Negativer Patientengruppe

Abb. 7c

Ig M im Vergleich bei Alkohol-positiver
und Alkohol-negativer Patientengruppe





Vergleich der Ig-Quotienten bei HAA-Positiver und HAA-Negativer AH und CPH

Literaturverzeichnis

- 1 LANDAU, E: Unveröffentlichte Untersuchung, Berlin 1972
- 3 WALKER, G, DONIACH, D: Antibodies and Immunglobulins in Liver Disease. Gut 9 (1968), 266
- 4 FATEH-MOGHADAM, A, LAMERZ, R, EISENBURG, J, KNEDEL, M: Die Bedeutung der Immunglobuline für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Lebererkrankungen. Klin. Wschr. 47 (1969), 129
- 5 SCHNEIDENBAUR, A, SCHUSTER, F: Das Immunglobulinsystem bei Leberzirrhosen - Ausdruck einer Autoimmunopathie. Wien. Klin. Wschr. 18 (1973), 288
- 6 SHERLOCK, S: The Immunology of the Liver Disease. Amer. J. Med. 49 (1970), 693
- 7 WILDHIRT, E: Serumeiweißveränderungen in der Diagnostik von Lebererkrankungen. Dtsch. med. J. 23 (1972), 234
- 8 SCHEURLIN, FG: Differentialdiagnostische Bedeutung von Serumeiweißuntersuchungen. Internist 9 (1968), 56
- 9 BONOMO, L, GILLARDI, U: Broad-Band Hypergammaglobulinemia and Chronic Liver Disease. Acta hep.-splenol. 15 (1967), 142
- 11 GLEICHMANN, E, DEICHER, H: Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten. Klin. Wschr. 46 (1968), 171
- 12 SCHUMACHER, K: Die Bedeutung immunologischer Reaktionen für Diagnose und Pathogenese der chronischen Hepatitis. Klin. Wschr. 47 (1969), 949
- 13 KANZOW, U, ROSENKRANZ, W: Immunglobuline bei Gesunden und Patienten mit einer Paraproteinämie. Klin. Wschr. 45 (1967), 1037
- 14 MANCINI, G, CARBONARA, AO, HEREMANS, JF: Immunochemical quantitation of Antigens by Single Radial Immundiffusion. Immunochemistry 2 (1965), 235
- 15 SCHMID, M: Einteilung und Klinik der chronischen Hepatitis. Leber Magen Darm 1 (1971), 50
- 16 HILT, G: Die chronisch aggressive Hepatitis - eine manchmal nicht erkannte Erkrankung. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1313
- 17 FUCHS, T, IMMICH, H: Vergleichende Untersuchungen des elektrophoretischen Verhaltens der Serumeiweißkörper bei verschiedenen, diagnostisch gesicherten Leberkrankheiten in einem Untersuchungskollektiv von 913 Patienten. Med. Welt 14 (1970), 599
- 18 BERG, PA, DONIACH, D: Autoimmune Hepatitiden. Klinische und immunpathologische Aspekte. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 1468
- 10 MEYER ZU BÜSCHENFELDE, KH: Diagnostische und pathogenetische Bedeutung humoraler und zellulärer Immunreaktionen bei chronischen Lebererkrankungen. Med. Klin. 66 (1971), 1711

- 20 ABLIN, RJ, BUSCH, IM, GUINAN, P, DUBIN, A: Bile Canaliculi Antibodies: Benign or Pathological? Lancet (1974) 33
- 21 FEIZI, T: Immunoglobuline in Chronic Liver Disease. Gut 9 (1968), 193
- 22 BERG, PA, BRANDT, H: Die chronisch-aggressive (lupoide) Hepatitis: Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie. Therapiewoche (1974), 521
- 23 PARONETTO, F: Immunologic Aspects of Liver Diseases. Progr. Liver Dis. 3 (1970), 299
- 24 VORLAENDER, KO: Die Immunologie der chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen. Dtsch. med. J. 20 (1969), 530
- 25 BERG, PA, DONIACH, D, ROITT, IM: Immunologische Phänomene bei Leberkrankheiten: Die Bedeutung mitochondrialer Antikörper. Klin. Wschr. 47 (1969), 1297
- 26 MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KH: Klinische Untersuchungen zur immunologischen Spezifität des Leberparenchyms. Arch. Klin. Med. 215 (1968), 107
- 27 SUMMERKILL, WHJ: Chronic Active Liver Disease Reexamined: Prognosis Hopeful. Gastroenterology 66 (1974), 450
- 28 TRIGER, DR, WRIGHT, R: Hyperglobulinaemia in Liver Disease. Lancet 1 (1973), 1494
- 29 SCHUMACHER, K, ALZER, G: Immunologische Aspekte der chronischen Hepatitis. Leber Magen Darm 1 (1971), 64
- 30 DONIACH, D, WALKER, JG, ROITT, IM, BERG, PA: "Autoallergic" Hepatitis. N. Engl. J. Med. 282.21 (1970), 86
- 31 SCHNEIDER, W: Zur Diagnostik und Therapie der Hepatitis mit Autoaggressionscharakter. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 74 (1968), 537
- 32 KÜHN, HA, WEINREICH, J: Immunologische Probleme bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 723
- 34 ASAMER, H, JUDMAIER, G, STÜHLINGER, W, PLATZER, S, FÜDISCH, HJ, SPATH, P, HUBER, H: Die Differenzierung chronischer Hepatitisformen mit immunologischen Methoden. Wien. Klin. Wschr. 85 (1973), 485
- 35 RÖSSLER, R, HAVEMANN, K: Pathogenese der chronischen Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 34
- 36 CREUTZFELD, W, SCHMITT, H, REICHERT, J, KAISER, K, MATHES, M: Hepatitisübertragung über eine Zeitspanne von zehn Jahren durch einen Blutspender mit posthepatitischer Leberzirrhose. Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 1801
- 37 MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KH: Immunpathogenese chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 32 (1972), 31
- 38 MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KH, KÖSSLING, EK, MIESCHER, PA: Experimental Chronic Active Hepatitis in Rabbits following Immunization with Human Liver Proteins. Clin. Exp. Immunol. 11 (1972), 99

- 39 DONIACH, D, WALKER, G: Immunopathology of Liver Disease. Progr. Liver Dis. 4 (1972), 381
- 40 GALBRAITH, RM, SMITH, M, MACKENZIE, RM, TEE, DS; DONIACH, D, WILLIAMS, R: High Prevalence of Seroimmunologic Abnormalities in Relatives of Patients with Active Chronic Hepatitis or Primary Biliary Cirrhosis. N.Engl. J. Med. 290 (1974), 63
- 41 GALBRAITH, RM, SMITH, M, DONIACH, D, MACKENZIE, RM, TEE, DS, WILLIAMS, R: Immunological and Biochemical Abnormalities in the Relatives of Patients with Active Chronic Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis. Association for the Study of the Liver, Arnheim, October 1972
- 43 GOLDING, PL, SMITH, M, WILLIAMS, R: Multisystem Involvement in Chronic Liver Disease. Amer. J. Med. 55 (1973), 772
- 44 ELIAKIM, M, ZLOTNICK, A, ELAVIN, S: Gammopathy in Liver Disease. Progr. Liver Dis. 4 (1972), 403
- 45 GÖTZ, H, SCHLICHT, I: Versuche zur Induktion einer Hepatitis durch Sensibilisierung mit autologen Leberpräparaten. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 79 (73), 658
- 46 THOMAS, IT, OCHS, HD, WEDGWOOD, RJ: Liver Disease and Immunodeficiency Syndromes. Lancet 1 (1974), 311
- 47 FEHEY, JL, KELVEY, EM: Quantitative Determination of Serum Immunglobulins in Antibody Agar Plates. J. Immunol. 94 (1965), 84
- 48 GÖTZ, H: Einfache, Radiale Immundiffusion. In: Immunologische Plasma-Diagnostik. De Gruyter-Verlag Berlin (1973), 81
- 49 GRAPNER, W, BERGNER, D, SAILER, D, BERG, G: Untersuchungen zur Zuverlässigkeit quantitativer Immunglobulin-Bestimmungen durch Einfache Radiale Immundiffusion. Clin. chim. Acta 39 (1972), 59
- 50 NORBERG, R: The Immunoglobulin Content of Normal Serum. Acta med. scand. 181 (1967), 485
- 51 BECK, K, DISCHLER, W: Das laparoskopische Bild der chronischen Hepatitis. Leber Magen Darm 1 (1971), 50
- 52 POPPER, H, SCHAFFNER, F: The Vocabular of Chronic Hepatitis. N. Engl. J. Med. 284 (1971), 1154
- 53 POPPER, H, SCHAFFNER, F: Die Mesenchymreaktion auf Parenchymschädigungen. Med. Welt (1965), 1082
- 54 DE GROOTE, J, DESMET, V, GREDIGK, P, KORB, G, POPPER, H, POULSEN, H, SCHEURER, RJ, SCHMID, M, THALER, H, UHLLINGER, E, WEPLER, W: A Classification of Chronic Hepatitis. Lancet 2 (1968), 626
- 55 MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KH: Immunsuppressive Therapie der chronischen Hepatitis. Therapiewoche (1973), 144
- 56 POPPER, H: Die chronische Hepatitis. Internist 7 (1966), 8
- 57 POPPER, H, SCHAFFNER, F: The Problem of Chronicity in Liver Disease. Progr. Liver Dis. 2 (1965), 519

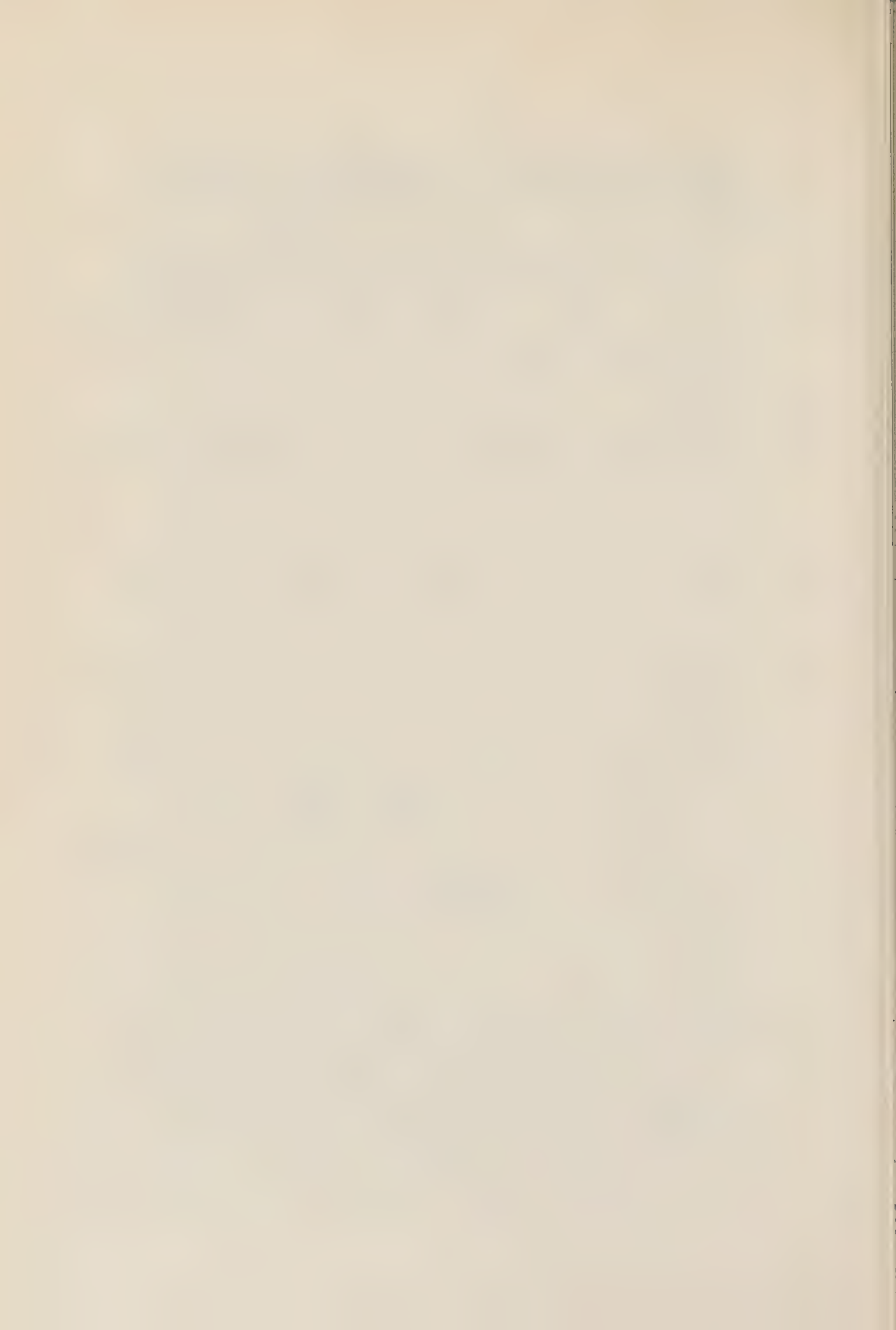
- 58 GLEICHMANN, E, DEICHER, H: quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 46 (1968), 793
- 59 BIANCHI, L: Histologische Bewertung von chronischen Lebererkrankungen. Med. Welt 24 (1973), 847
- 60 WEPLER, W: Zur Morphologie chronischer Leberkrankheiten. Leber Magen Darm 1 (1971), 45
- 61 MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KH: Untersuchung über die immunbiologische Bedeutung löslicher Leberproteine. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 (1968), 529
- 62 PARONETTO, F: Immunological Aspects of Liver Diseases. Progr. Liver Dis. 3 (1970), 299
- 63 SCHUMACHER, K: Immunpathologische Phänomene bei chronischer Hepatitis. Internist 11 (1970), 11
- 64 MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KH, KNOLLE, J, BERGER, J: Celluläre Immunreaktionen gegenüber homologen leberspezifischen Antigenen bei chronischen Leberentzündungen. Klin. Wschr. 52 (1974), 246
- 65 MILLER, J, SMITH, MGM, MITCHELL, CG, REED, WD, EDDLESTON, A, WILLIAMS, R: Cell-mediated Immunity to a Human Liver-specific Antigen in Patients with Active Chronic Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis. Lancet (1972), 296
- 66 DUDLEY, FJ, FOX, RA, SHERLOCK, S: Cellular Immunity and Hepatitis-Associated, Australia Antigen Liver Disease. Lancet 1 (1972), 723
- 67 BOLIN, TD, DAVIS, AE, LIDDELOW, G: Liver Disease and Cell-mediated Immunity in HAA-Carriers. Gut 14 (1973), 365
- 69 RÖSSLER, R, HAVEWANN, K, DÖLLE, W: Untersuchungen zur Frage der Immunpathogenese chronischer Lebererkrankungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 (1968), 533
- 70 SCHUMACHER, K, MAERKER-ALZER, G: Zellgebundene Immunreaktionen bei der chronischen Hepatitis. In: "Die Chronische Hepatitis" H. Lindner (Ed.), Witzstrock-Verlag, Baden-Baden (1974)
- 71 MAERKER-ALZER, G, SCHUMACHER, K, GROSS, R: Detection of Lymphocytes with increased DNA-Synthesis in the Peripheral Blood of Patients with Active Chronic Hepatitis. Klin. Wschr. 52 (1974), 190
- 72 GOOD, RA, PAGE, AR: Fatal Complications of Virus Hepatitis in two Patients with Agammaglobulinaemia. Amer. J. Med. 29 (1960), 804
- 73 GOOD, RA, KELLY, WD, RÖTSTEIN, J, VARCO, RL: Immunological Deficiency Diseases: Agammaglobulinaemia, Hodgkin's Disease and Sarcoidosis. In: Kallos, P; Progress in Allergy, 6, 187, Karger, Basel (1962)
- 74 KÜHN, RA: Immunglobulinsystem und Leber. Dtsch. z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 32 (1972), 109

- 76 SOLOWAY, RD, SUMMERSKILL, WHJ, BAGGENSTOSS, AH, SCHOENFIELD, LJ: "Lupoid" Hepatitis, a Nonentity of Chronic Liver Disease. *Gastroenterology* 63 (1972), 458
- 77 THALER, H: Systematische, morphologische und klinische Probleme der chronischen Hepatitis. *Internist* 14 (1973), 604
- 81 DUDLEY, FJ, O'SHEA, MJ, AIDUKJEWICZ, A, SHERLOCK, S: Serum Autoantibodies and Immunglobulins in Hepatitis-Associated Antigen positive and negative Liver Disease. *Gut* 14 (1973), 360
- 82 FINGER, H, EMMERLING, P, HOF, H: Serumimmunglobulin-Spiegel im Alter. *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973), 2455
- 84 GLEICHMANN, E, DEICHER, H: Differenzierung der Hypergammaglobulinämie bei entzündlichen Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* 45 (1967), 684
- 85 GROSSMANN, HD, HUHNSTOCK, K, WANNGAT, L: Quantitative Verteilung der Immunglobuline bei Lebererkrankungen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 73 (1967), 237
- 86 JOHANSSON, SGO, HÖGMAN, CF, KILLANDER, J: Quantitative Immunglobulin Determination, Comparison of two Methods. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 74 (1968), 519
- 87 KINDLER, U, KOCH, D: Die klinische Wertigkeit der Immunglobulinbestimmung bei Lebererkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 95 (1970), 1348
- 88 MARSTELLER, HJ, MÜLLER, R, LELBACH, WK, BAACK, G, RICKEN, D: Vergleich der Wertigkeit immunologischer, histologischer und klinischer Befunde bei akut- und chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 77 (1971), 1379
- 89 NEUMAYR, A, PESCHL, L, RETTENBACHER-DÄUBNER, H: Veränderungen der Immunglobuline im Verlauf akuter und chronischer Lebererkrankungen. *Med. Klin.* 66 (1971), 1728
- 90 NILIUS, R, SCHNEIDER, K, AHRENS, J: Verhalten der Immunglobuline und des B1C/B1A-Globulins bei akuter Virushepatitis und chronischen Lebererkrankungen. *Dtsch. Z. Verdau.-Stoffwechselkr.* 32 (1972), 123
- 91 NILIUS, R, ZIPPRICH, B, LIENHARD, O, BUSSE, HJ, EISMANN, R, PETERS, JE: Quantitative Immunglobulinbestimmungen bei hepatobiliären Erkrankungen. Eine diskriminanzanalytische Studie. *Z. Ges. Inn. Med.* 28 (1973), 541
- 92 PETERS, CJ, JOHNSON, KM: Serum-Immunglobulin Levels in Australia-Antigen positive and Australia-Antigen negative Hepatitis. *Clin. exp. Immunol.* 11 (1972), 381
- 93 PRELLWITZ, W, FRIEDEL, B: Zur Methodik und Bewertung der Labordiagnostik bei chronischen Lebererkrankungen. *Med. Welt* 24 (1973), 852
- 94 SAILER, D, GRABNER, W, BEAG, G: Das quantitative Verhalten der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) bei chronischen Lebererkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973), 1559

- 95 WIHSTUTZ, H: Quantitative immunologische Bestimmung der Immunglobuline bei Dysproteinämien mit Gamma-Globulin-Vermehrung und -Verminderung. Dissertation, Berlin 1971
- 96 STOOP, JW, ZEGERS, BJM: Serum Immunglobulin Levels in Healthy Children. Clin. exp. Immunol. 4 (1969), 101
- 97 BECKER, W, STORIKO, K: Immunological Determination of Immunoglobulins: Normal Values and Preparation of a Standard. Progr. immunobiol. Standard., 4, 129 (Karger, Basel 1970)
- 98 ROWE, DS, GRAB, B, ANDERSON, SG: An International Reference Preparation for Human Serum Immunoglobulins G, A and M. Bull. Wld. Hlth. Org. 46 (1972), 67
- 99 Laboratoriumsblätter der BEHRING-Werke-AG Nr. 39 (1973)
- 100 COHEN, S: Gamma-Globulin Metabolism. Brit. Med. Bull. 19 (1963), 202
- 101 COBURG, AJ, SEIFERT, E, DEICHER, H: Zur Differenzierung Immunglobulin-haltiger Zellen in der Leber bei entzündlichen Lebererkrankungen. Acta hep.-splenol. 18 (1971), 1
- 102 HUSBY, G, BLOMHOFF, JP, SKREDE, S, ELGJO, K, GJONE, E: Detection of Immunglobulins in Paraffinembedded Liver Biopsies. Scand. J. Gastroent. 8 (1973), 621
- 103 SCHUMACHER, K, MAERKER-ALZER, G: Verhalten und Bedeutung der Immunglobuline bei der akuten und chronischen Hepatitis. Internist 14 (1973), 578
- 104 HUMPHREY, JH, WHITE, RG: Immunology for Students of Medicine. Blackwell. Oxford 1966
- 105 MILLER, LL, BALE, WF: J. exp. Med. 99 (1954), 125
- 106 DAWKINS, RL, JOSKE, RA: Br. Med. J. 2 (1973), 643
- 107 PARONETTO, F, RUBIN, E, POPPER, H: Lab. invest. 11 (1962), 150
- 108 SCHMIDT, PM, HOFSTETTER, JR: La gamma-M-globuline dans l'hépatite virale. Schweiz. med. Wschr. 98 (1968), 184
- 110 GLAGOV, S, KENT, G, POPPER, H: Am. med. Ass. Archs. Path. 67 (1959), 9
- 111 KENT, G, POPPER, H, DUBIN, A, BRUCE, C: Archs. Path. 64 (1957), 398
- 112 PARONETTO, F, POPPER, H: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 116 (1964), 1060
- 113 SLAVIN, S, ZLOTNICK, A, LEVIJ, IS, ELIAKIM, M: Clinical Implications of Monoclonal Gammopathy in Chronic Liver Disease. Digestive Diseases 19 (1974), 223
- 114 THOMAS, HC, MACSWEEN, RNM, WHITE, RG: Hyperglobulinaemia in Liver Disease. Lancet (1973), 104
- 115 THOMAS, HC, MACSWEEN, RNM, WHITE, RG: Role of the Liver in Controlling the Immunogenicity of commensal Bacteria in the Gut. Lancet (1973), 1288

- 118 MEYER ZUM BÜSCHENFELLE, KH, KÜSSLIN, FK: Characterisation and Isolation of Liver-specific Proteins in different Species; their Importance for experimental Models and in Diagnosis of Chronic Hepatitis. In: Smith (ed.): Immunology and the liver. King's College Hospital (Heinemann: London, 1970)
- 120 COHEN, S, GORDON, AH, MATTHEWS, C: Catabolismus of Gamma-globulin by the isolated perfused rat Liver. Biochem. J. 82 (1962), 197
- 121 IWARSON, S, HOLMGREN, J: Patterns of Immunoglobulins in Akute Viral Hepatitis: Relation to HAA. J. Infect. Dis. 125 (1972), 178
- 122 ALPER, CA, ROSEN, FS, JANEWAY, CA: The Gamma Globulins. New. Engl. J. Med. 275 (1966), 591
- 123 ADJUKIEWICZ, AB, FOX, RA, DUDLEY, FJ, DONIACH, D, SHERLOCK, S: Immunological Studies in an Epidemic of infective, short-incubation Hepatitis. Lancet 1 (1972), 803
- 125 ANDERSEN, SB: Metabolism of human Gaama-Globulin. Davis, Philadelphia 1964
- 126 VIDO, I, SCHMIDT, E, SCHMIDT, FW: Die Leberzirrhosen. Z. Gastroenterologie 12 (1974), 51
- 127 GLEICHMANN, E, WELPER, W, OTTO, P, DEICHER, H: Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten. Acta hep.-splenol. 17 (1970), 255
- 128 GLEICHMANN, E, DEICHER, H: quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum als Parameter der Entzündungs-Reaktion bei chronisch-entzündlichen Leberkrankheiten. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 74 (1968), 539
- 129 NILIUS, R, ZIPPRICH, B, LIENHARD, O, BUSSE, HJ, EISMANN, R, PETER, JE: quantitative Immunglobulinbestimmungen bei hepatobiliären Erkrankungen. Z. ges. Inn. Med. 28 (1973), 541
- 130 SCHUMACHER, K, DÖLKEN, E, JAGALLA, B, ALZER, G, GROSS, R, FISCHER, R: Die quantitative Immunglobulin-Verteilung als diagnostischer Parameter bei entzündlichen Lebererkrankungen. Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 77 (1971), 1386
- 131 BAUCH, K, BÜTTNER, W, WINKELVOSS, H, LEWECKI, I, DEMPE, A, ZIMMERMANN, S: quantitative Beziehung zwischen Immunglobulinen und histologischen Befunden bei chronischen Lebererkrankungen. Dtsch. Ges.-wesen 29 (1974), 467
- 132 BERENYI, MR, STRAUS, B, CHUZ, D: In Vitro and in Vivo Studies of Cellular Immunity in Alcoholic Cirrhosis. Ann. Intern. Med. 77 (1972), 533
- 133 FEHER, J, JAKAB, L, SZILVASI, I: Immunoglobulins, Glycoproteids and Australia Antigen in Chronic Liver Disease. Acta med. Acad. Scient. Hungaricas 30 (1973) 197

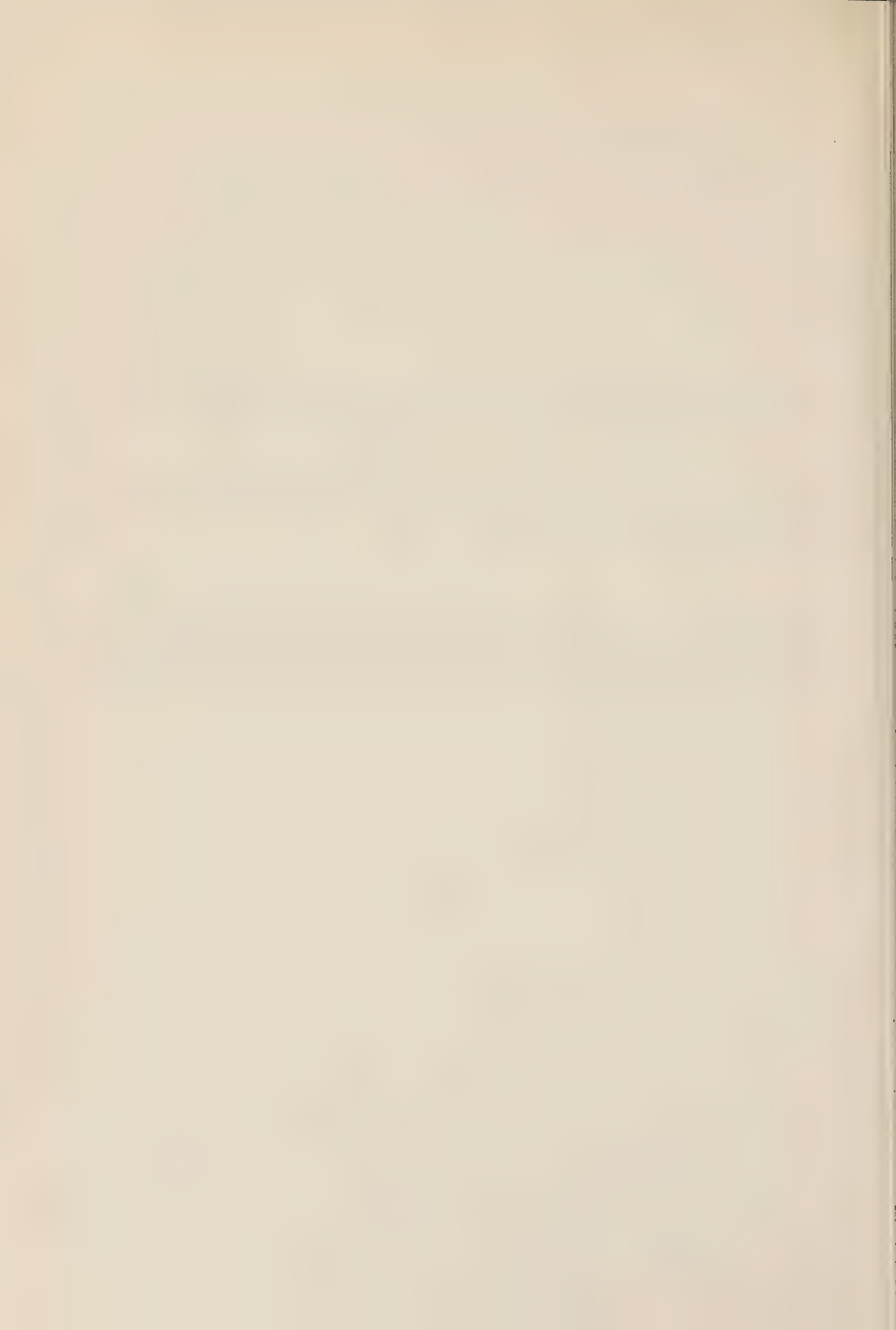
- 134 ZIMMERMANN, S, KRATZSCH, KH, BAUCH, KH, LEWECKI, I, RENGGER, F, STEINFURT, A, KURZIDIM, A, WORATZ, G: quantitative Immunglobulinbestimmungen bei Lebererkrankungen. Dtsch. Z. Verdau.-Stoffwechselkr. 32 (1972), 119
- 135 KINDLER, U, KOCH, D: Zur Frage der Spezifität der Serum-Immunglobulin-Bestimmung bei der Diagnose der akuten Hepatitis im Vergleich zu anderen klinisch-chemischen Untersuchungen. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1483
- 136 ROGOS, R, PETZOLD, M: Verhalten der Serum-Immunglobuline im Verlauf der akuten Virushepatitis. Dtsch. Z. Verdau.-Stoffwechselkr. 32 (1971), 115
- 137 BARETTO, STV, KLATSKIN, G: Infections and Serum Viral Hepatitis. J. Amer. med. Ass. 221 (1972), 571
- 138 COSTANTINO, D, DEL PRETE, S, DOGLIA, M, BONZI, G, FABIANI, MP, ROSSI, PF, AGOSTI, V: Immunglobuline Behavior in Epidemie and Serum Hepatitis. Digestion 6 (1972), 268
- 140 FUCIKOVA, T: Immunglobuliny u Chronicke Hepatitidy. Cas. Lek. ces. 112 (1973), 629
- 146 AIGNER, A, GABL, F, KNAPP, E: Serumspiegel der Immunglobuline, des Albumins und des Beta-1G/1A-Globulins bei Patienten mit Lebererkrankung. Wien. Klin. Wschr. 83 (1971), 637
- 149 TAGORIAN, S, RUNCAN, V, STATE, J, DUMITRESCH, M: Immunologische Prozesse bei der subakuten und chronischen Hepatitis. Dtsch. Z. Verdau.-Stoffwechselkr. 32 (1972), 113
- 150 BERG, PA: Hepatitis assoziiertes Antigen. Klin. Wschr. 50 (1972), 125
- 157 MACSWEEN, RNM, ARMSTRONG, EM, GRAY, KG, MASON, M: Bile Canalicular Antibody in Primary Biliary Cirrhosis and in other Liver Diseases. Lancet (1973), 1420
- 161 KRUGMANN, S: Studies on natural History and Prevention of Infections Hepatitis. In: Vandenbrooke (Ed.) Advances in Hepatology, (Basel 1965)
- 162 HELFERICH, C: Untersuchungen über das Verhalten der Immunglobuline im Serum bei Hämoblastosen. Dissertation 1971
- 163 STIESS, G, BERTHOLD, H: Immunglobuline bei der akuten Hepatitis. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 79 (1973), 635
- 165 Laboratoriumsblätter der BEHRING-Werke-AG Nr. 173 (1973)
- 166 MONDORF, W, GÖGGE, KH, KOLLMAR, M, EPPERLEIN, H, BLAY, H: quantitatives Verhalten der Immunglobuline bei chronischer Hepatitis unter der Behandlung mit Azathioprin. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 75 (1969), 714
- 167 Wissenschaftliche Tabellen, Documenta GEIGY, 7. Aufl. (1969), Basel, S. 31, 124, 193



Frau Prof. Dr. I. Schlicht danke ich für die Themenstellung und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Prof. Dr. H. Götz gilt mein Dank für die Beratung beim methodischen Vorgehen.

Den Herren G. Thomas und W. Hopfenmüller (Institut für Statistik und Med. Dokumentation) bin ich für ihre Ratschläge zur statistischen Auswertung der Daten zu Dank verpflichtet.



Lebenslauf

- 24.10.1946 In Wiesbaden als Sohn des Arztes Prof. Dr. Arnold Kleinschmidt und seiner Ehefrau Johanna, geb. Tröger, geboren
- 1953-1957 Besuch der Volksschule in Wiesbaden
- 1957-1962 Besuch des Oranien-Gymnasium in Wiesbaden
- 1962-1966 Besuch des Carl-Jacob-Burckhardt-Gymnasium in Lübeck. Abschluß im Frühjahr 1966 (Reifeprüfung)
- 1966-1968 Studium der Architektur an der Technischen Hochschule Darmstadt
- 1968-1971 Studium der vorklinischen und eines klinischen Semesters in Freiburg i. Br.
- März 1969 naturwissenschaftliche Vorprüfung
- September 1970 ärztliche Vorprüfung
- 1971 Sommersemester in Wien
- 1971-1974 Studium in Berlin
- Februar 1974 Medizinisches Staatsexamen
- 1.3.-30.6.1974 Pflichtassistent im Klinikum Charlottenburg (Chirurgie)
- 1.7.-31.12.1974 Pflichtassistent im Klinikum Steglitz (Innere Medizin)
- 1.1.-28.2.1975 Pflichtassistent im Klinikum Steglitz (Klinische Physiologie)
- 16.4.1975 Ärztliche Approbation
- seit dem 1.3.1975 Wissenschaftlicher Assistent im Institut für Klinische Physiologie des Klinikum Steglitz

